

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

**DESFLURAN VE İZOFLURANIN KANAMA, PIHTILAŞMA SİSTEMİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Müslüm ÇAKIR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa CENGİZ**

**ŞANLIURFA
2007**

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

**DESFLURAN VE İZOFLURANIN KANAMA, PIHTILAŞMA SİSTEMİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Müslüm ÇAKIR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa CENGİZ**

**ŞANLIURFA
2007**

TEŐEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde, desteklerini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime, uzmanlık tezimin konusunun seçimine ve hazırlanmasına yaptıkları katkılarında dolayı danışman hocam Doç. Dr. Mustafa CENGİZ'e, yaptığım çalışmalarında her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde katkıları olan Doç. Dr. Süleyman GANİDAĞLI ve Yrd. Doç. Dr. Cengiz Mordeniz'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Uzman Doktor Zeynep BAYSAL'a ve ameliyathane çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Bu alışma sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Araştırma görevlileri Dr. şahabettin SELEK'e, ve Hakim ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, varlıkları ile bana güç ve destek veren, bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen, aileme, ayrıca ihtisasım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım çalışanlarına tüm içtenliğimle teşekkür ederim. 01.01.2007

Dr. Müslüm akır

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Genel Anestezi Yöntemleri.....	3
2.2. Genel Anestezi indüksiyonu.....	4
2.3. Desfluran.....	5
2.4. İzofluran.....	8
2.5. Propofol.....	9
2.6. Remifentanil.....	13
2.7. Hemostaz , Pıhtılaşması.....	15
2.8. Pıhtılaşma Testleri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLO LİSTESİ

Tablo		Sayfa
I	Desfluran'ın yaş ile değişen MAC değerleri.....	6
II	Hastaların demografik özellikleri.....	29
III	Grupların $ETCO_2$ değerleri.....	33
IV	Hemoglobin değerleri.....	35
V	Hemotokrit değerleri.....	36
VI	Platelet sayıları.....	36
VII	Protrombin zamanı.....	37
VIII	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.....	38
IX	Kanama Zamanı.....	38
X	Pıhtılaşma Zamanı.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil		Sayfa
1	Desfluran'ın kimyasal yapısı	5
2	İzofluranın kimyasal yapısı.....	8
3	Propofolun kimyasal yapısı.....	10
4	Remifentanilin kimyasal yapısı.....	13
5	Hemostatik sistem.....	16
6	Pıhtılaşma mekanizması.....	24
7	Grupların kalp atım hızı (KAH) değerleri.....	30
8	Grupların ortalama arter basıncı (OAB) değerleri.....	31
9	Grupların transdermal oksijen satürasyon (SpO ₂)değerleri.....	32
10	Grupların vücut ısı değerleri.....	34

SİMGELER ve KISALTMALAR

ASA.....	American Society of Anesthesiologist
ATP.....	Adenin Trifosfat
vWF.....	Von villebrant faktör
MIC.....	Minimum intravenöz konsantrasyon
cAMP.....	Siklik Adenin Monofosfat
MIR.....	Minimum İnfüzyon hızı
DAB.....	Diyastolik arter basıncı
MAC.....	Minimum alveolar konsantrasyon
EEG.....	Elektroansefaloğrafi
GABA.....	Gama aminobutirik asit
TİVA.....	Total intravenöz anestezi
EKG.....	Elektrokardiogram
ETCO ₂	End tidal karbondioksit basıncı
OAB.....	Ortalama arter basıncı
PT.....	Protrombin zamanı
aPTT.....	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
VKİ.....	Vücut kitle indeksi
İ.Ö.....	İndüksiyon öncesi
İ.S.....	İndüksiyon sonrası
mmHg.....	Milimetre civa
IPPV.....	İntermitan positive pressure ventilation
PaCO ₂	Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı
im.....	İntra muskuler
iv.....	İntra venöz
KAH.....	Kalp atım hızı
kg.....	Kilogram
SAB.....	Sistolik arter basıncı
µg.....	Mikrogram
mg.....	Miligram
mL.....	Mililitre
CO.....	Karbonmonoksit
CO ₂	Karbondioksit

O ₂	Oksijen
N ₂ O.....	Azotprotoksit
EEG.....	Elektroensefalografi
sn.....	saniye
Dak.....	dakika
HMWK.....	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterize bir durumdur. Bu durum, genel anestezi ilaçların santral sinir sisteminde (SSS) yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inici bir depresyonun sonucudur (1).

Genel anestezi maddeler hastaya, sıklıkla gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da intravenöz (iv) enjeksiyonla verilir. Solunum yolu ile alınan anestezi gazları alveollere, oradan da kana diffüze olurlar. Beyne ulaşan anestezi ajan miktarı, belirli düzeye ulaştığında genel anestezi meydana gelir (1,2).

Genel anestezi pratiğinde intravenöz indüksiyon sonrası, anestezinin devamı için inhalasyon anestezi sıklıkla kullanılır. İnhalasyon anestezi türlerinin solunum, dolaşım, SSS ve böbrek fonksiyonlarında yaptığı depresyon, ajanın kesilmesi ile ortadan kalkar. Bu ajanlardan bazılarının büyük miktarda biyotransformasyona uğradığı, toksik etkilerinin çoğunun metabolik ara veya son ürünlere bağlı olduğu anlaşılmıştır (1).

Anestezi ajanlarının kanama, pıhtılaşma sistemi üzerine etkileri değişken olabilmektedir. Kanamaya eğilimi olan hastaların anestezi sırasında, hangi anestezi ilaçlarının güvenle kullanılması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda, inhalasyon anestezi ajanları olan sevofluran ve halotanın platelet agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bir başka inhalasyon anestezi ajanı olan izofluranın platelet agregasyonunu etkilemediği belirtilmekle beraber, diğer inhalasyon ajanlarının bu etkileri tartışmalıdır. Bir intravenöz anestezi ajanı olan propofolün; indüksiyonda kullanımının platelet agregasyonuna etkisi bulunmazken, sürekli infüzyon şeklinde kullanımının platelet agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (3,4,5).

Bir kan damarı zedelendiğinde, çeşitli mekanizmalarla hemostaz yani kanama dırdurulmaya çalışılır. Hemostazın sağlanması üç basamakta gerçekleşir. Bu basamaklar; damarın büzüşmesi, trombosit tıkaçı oluşumu ve kanın koagülasyonu sonucu pıhtı oluşumdur. Bu üç mekanizmanın herhangi birinde meydana gelebilecek bir aksaklık kanamaya eğilimi artırır (6).

Desfluran hızlı etki başlangıcı ve anesteziden derlenmeyi çabuk sağlaması nedeniyle günöbirlik anestezide sıklıkla kullanılmaktadır. İzofluran ise keskin eterik kokulu, yanıcı olmayan volatil bir anesteziktir. Günümüzde genel anestezi uygulamalarında sık kullanılan bir ajandır (7).

Propofol iv anestezik olarak genel anestezide sıklıkla kullanılmaktadır. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde, hızlı ve çabuk etkisi, metabolik yan etkilerinin az olması nedeniyle ideal anestezik özelliklere yakın kriterlere sahiptir (8).

Bu çalışmada inhalasyon anestezik ajanları olan desfluranın ile izofluranın, kanama, pıhtılaşma sistemi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL ANESTEZİ YÖNTEMLERİ

2.1.1. Genel Anestezi

Genel anestezi, yaşamsal bulgularda değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterize bir durumdur. Genel anestezi uygulamasında organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına minimum zarar verecek koşulların sağlanması amaçlanır. İndüksiyon, idame, derlenme adı altında üç fazdan oluşan genel anestezi, inhalasyon, intravenöz, intramuskuler veya rektal yollarla sağlanabilir (1).

2.1.2. İnhalasyon anestezi

Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar, alveollere ve buradan da kana geçerler. Kan yoluyla beyne ulaşan anestezi madde miktarı belli seviyeye geldiğinde genel anestezi durumu meydana gelir. İnhalasyon anesteziğlerinin meydana getirdiğı genel anesteziğinin derinliğı, bu maddelerin beyindeki parsiyel basınçlarına bağıdır. Eter, N₂O, halotan, izofluran, enfluran, sevofluran ve desfluran inhalasyon anesteziğleridir. Erişkinler ve çocuklarda inhalasyon indüksiyonu uygulaması mevcut olmakla birlikte en yaygın uygulama alanları anesteziğinin idamesinde kullanılmalarıdır (9).

2.1.3. İntravenöz anestezi

Birçok ilaç tek başına veya kombine olarak, anestezi sağlamak için intravenöz olarak kullanılmaktadır. İntravenöz anesteziğlerin alışılagelmiş kullanım şekli; anestezi indüksiyonunda, tek doz bolus şeklinde kullanılmalarıdır. Daha az olarak da, tek başlarına tekrarlanan dozlarıyla, kısa süreli girişimler için kullanılırlar. Son yıllarda total intravenöz anestezi şeklinde uygulamalar da giderek artmaktadır. Ancak narkotik analjezikler dışında, bu ilaçların antagonistinin olmayışı ve uzun süreli uygulamalarda birikici etki göstermeleri, dozaj ve uygulamanın dikkatle yapılmasını gerektirmektedir. Ayrıca; ilaçların çeşitliliğı; bunların hipnotik, analjezik, amnezik etkinliklerinin, sistemlere etkilerinin ve komplikasyonlarının da farklı oluşu ilaç seçimine ayrı bir önem kazandırmaktadır. İntravenöz anesteziğinin en önemli dezavantajlarından biri olan doz ayarlamasındaki güçlüğü giderilmesi konusunda çalışmalar sürmektedir. Yakın bir tarihte, iv anesteziğlerin otomatik infüzyon sistemleri ile ve hastadan alınan yanıtı veya kan düzeylerine göre verilebileceğı ve inhalasyon anesteziğlerinde olduğu gibi iv

ajanlar için de **minimum iv konsantrasyon** (MIC) ve **minimum infüzyon hızı** (MIR) kavramlarının kullanılmaya başlanabileceği tahmin edilmektedir (10).

İdeal bir iv anestezi ajanının; hızlı, düzgün ve güvenilir bir hipnoz ve derlenme sağlaması; vital fonksiyonlar üzerine minimal etki göstermesi analjezik etkisinin olması; birikici etki göstermemesi; inaktif metabolitlere yıkılması; hipersensitivite, enjeksiyon yerinde ağrı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin olmaması; stabil bir solüsyon halinde olması; tercihen sudaki solüsyonun bulunması istenir. Ancak henüz böyle ideal bir iv anestezi madde yoktur. Bu ilaçlara karşı gelişen istenmeyen etkilerin bir kısmı, ilacın kendine ait ve beklenen reaksiyonlar iken bir kısmı da beklenmedik şekilde ve şiddette ortaya çıkan aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir (10).

2.2. Genel Anestezi İndüksiyonu

Tam uyanıklık halinden, anestetize hale geçiş dönemidir. Anestezinin başlangıç safhası olup, hasta için mümkün olduğunca rahat ve sorunsuz bir şekilde yapılması gerekir. Hastanın hatırlayabileceği tek safha olarak, daha sonraki uygulamalar için belirli bir deneyim oluşturur ve kötü bir indüksiyon hasta için ürkütücü olabilir. İndüksiyon, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde de akut ve dramatik değişiklikler meydana getirdiğinden dolayı önemlidir. Bu istenmeyen değişikliklerin, yakından izlenmesi ve en aza indirilmesine gayret edilmelidir (11).

İndüksiyonun üç komponenti vardır: Hipnoz, analjezi ve amnezi. Bu üç özelliği optimal düzeyde sağlayabilen ideal bir intravenöz veya inhalasyon ajanı yoktur. Bir çok ajanın kombine kullanılması ile bu üçlü etki sağlanabilir. Her bir ilaç sadece kendisinden beklenen etkiyle kalmayıp, diğer bir ilacın farklı komponentini de destekleyebilir (12,13,14,15).

Genel anestezi indüksiyonu, yetişkinlerde sıklıkla intravenöz yol ile sağlanırken yenidoğanlarda ve bebeklerde inhalasyon tekniği tercih edilir. Daha seyrek olarak da intramusküler, oral, nazal veya rektal yollarda kullanılabilir (1).

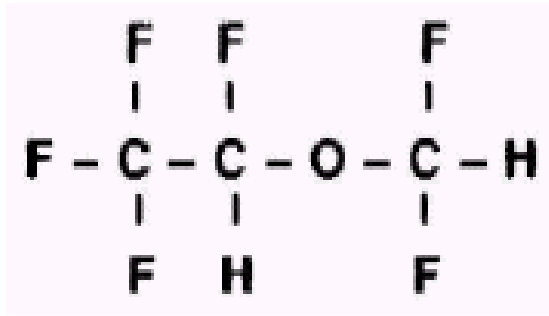
2.2.1. İntravenöz Genel Anestezi İndüksiyonu

Anestezi indüksiyonunda kullanılan mevcut IV ajanların tümü doza, uygulama hızına ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak değişen derecelerde arzu edilmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Buna karşın hiçbirisi tek başına anestezi indüksiyonunun ideal şartları olan, hipnoz, analjezi ve amnezi özelliklerini sağlamaz.

Son yıllarda çeşitli ilaçların sedasyon, amnezi ve hipnotik etkilerinden yararlanılarak oluşturulan kombinasyonlar sıkça kullanılmaktadır. Tek bir ilacın kullanılmasına göre daha az yan etki, daha güçlü anestetik etki ve daha düşük anestezi maliyetine sahip olan bu ko-indüksiyon çalışmaları giderek daha sık olarak kullanılmaktadır (12-15).

2.3. DESFLURAN

Kimyasal formülü $C_3H_2F_6O$ olan desfluranın kimyasal yapısı şekil 1’de verilmektedir.



Şekil 1. Desfluran’ın kimyasal yapısı.

2.3.1. Tarihçesi

Desfluran 1960 yılı başında Terrell ve arkadaşları tarafından Ohio Medical Products laboratuvarlarında sentezlenmiştir. Orijinal adı I-653 olan Desfluran, florla halojenlenmiştir. Buharlaştırma basıncının 1 atmosfere (Atm) yakın olması ve sentezlenmesindeki güçlükler nedeniyle başlangıçta dikkat çekmemiştir. 1980’lerde gününbirlik anestezinin popülerite kazanması nedeniyle tekrar araştırılmaya başlanmış ve 1993’de kullanılmaya başlanmıştır (16–19).

2.3.2. Fizikokimyasal özellikleri

Desfluran, bir metil etil eter olup, kimyasal olarak izoflurandan farkı, alfa metil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır. Bu değişiklik molekülün kandaki eriyebilirliğini azaltmaktadır (16–19).

Kaynama noktası: 23.5 °C, buhar basıncı: (20 °C) de 644 mmHg’dir Buharlaştırma basıncının oda ısısında 1 Atm olması nedeniyle standart vaporizatörlerle uygulanamaz. Bunun için özel desfluran vaporizatörü geliştirilmiştir. Desfluranın kan/gaz çözünürlük

katsayısı 0.42, beyin/gaz çözünürlük katsayısı 0.54, yağ/gaz çözünürlük katsayısı 18,7'dir. Kan/gaz çözünürlük katsayısının düşüklüğü induksiyon ve ayılmanın hızlı olmasını, yağda erirliğinin az olması da etkinliğinin azlığını ve MAC değerinin yüksekliğini açıklar (16-20).

2.3.3. Minimum alveoler konsantrasyon değeri

Minimum alveoler konsantrasyon (MAC); insan veya deney hayvanlarının yarısında, 1 atmosfer basıncında standart bir ağırlı uyarana (cerrahi insizyon gibi) cevapsızlık oluşturan alveoler anestezi konsantrasyonunu tanımlamaktadır. MAC, anestetik ajanın beyin parsiyel basıncının göstergesi olduğundan ve anestezi ajanlarının etkinliğinin karşılaştırılmasına imkan verir (21).

Desfluranın MAC değeri çeşitli deneklerde % 5.7-10 arasında olup insanda oksijen içinde % 6-7.25, % 60 azot protoksit içinde % 4 olarak bulunmuştur (20, 22, 23).

Tablo I. Desfluran'ın yaş ile değişen MAC değerleri.

Yaş	MAC (Desfluran/O ₂)
18-30	% 7.25
31-65	% 6
65 ve üstü	% 5.17

2.3.4. Metabolizması

Desfluran kimyasal olarak stabil bir bileşiktir. Degradasyon ve toksisite arasında potansiyel bir ilişki olduğu için desfluran'ın degradasyona direnci bu ilacın güvenilirliğinin göstergesidir. Desfluran, kurutulmuş CO₂ absorbanları (özellikle baryum hidroksit laym) tarafından klinik olarak önemli düzeylerde karbon monoksit (CO) parçalanır. Burada kullanılan absorbanın tipi, ısısı ve kuruluşu da CO oluşumunu ile doğrudan etkilemektedir. CO oluşumunun, bazik ortamda ajanın yıkımına bağlı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca sodalime ile çok uzun süreli temasında düşük miktarlarda fluorofom ortaya çıkmaktadır (CHF₃) (24-26).

Karaciğerinde metabolizması sonucu oluşan florid ölçülmeyecek derecede azdır. İzofluranda ölçülenin 1/15'inden daha az triflorasetata dönüşür. Desfluran kullanımından sonra hiç hepatotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmemiştir.

Desfluran düşük doku çözünürlüğü sayesinde vücuttan daha hızlı atılır. Eliminasyonu sırasında, alveoler konsantrasyonu izoflurana oranla daha hızlı düşer (25,26).

2.3.5. Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Desfluranın insanda kontrollü ventilasyon sırasında 0.83 ile 1.66 MAC arasındaki değerleri kardiyovasküler fonksiyon ve miyokardiyal kontraksiyon üzerinde doza bağlı depresyon oluşturur. Santral venöz basınçta ve kalp hızında doza bağlı artış; sistemik vasküler direnç, art yük, atım hacmi ve ortalama arteriyel basınçta düşme gözlenir. Sol ventrikül atım hacminin azalmasına rağmen kalp debisi sabit tutulur. Desfluran anestezi süresinin artması (> 7 h) durumunda tolerans gelişimine bağlı olarak, kardiyovasküler depresyon etkileri daha da azalır. Desfluran koroner steal sendromuna neden olmaz (20).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Desfluran doza bağımlı olarak tidal volümde düşme ve buna bağlı solunum frekansında artmaya neden olur. Desfluran ventilasyon hızındaki artmaya rağmen, dakika volümü ve alveoler ventilasyonu azaltır. Doza bağlı olarak diğer etkileri şunlardır;

- PaCO₂ artması,
- CO₂'e olan ventilasyon cevabında azalma,
- İntrapulmoner şant oranının artması,
- Ölü boşluk ventilasyonunun tidal ventilasyona olan oranının artması (27).

Keskin kokusu ve hava yolu irritasyonu desfluran indüksiyonu sırasında tükürük salgılamında artma, nefesin tutulması, öksürük ve laringospazm ile kendini gösterir.

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Diğer inhalasyon anestezikler gibi desfluran serebral damarları direkt olarak genişleterek normotansiyon ve normokarbide serebral kan akımını ve intrakranial basıncı artırır. Desfluran ile oluşturulan hipotansiyon sırasında metabolik gereksinimler için yeterli perfüzyon sağlanır (16,27).

Elektroensefalografi (EEG) üzerindeki etkileri isofluran ile benzerdir. Desfluran kullanımı ile oluşan epileptik aktivite rapor edilmemiştir (31).

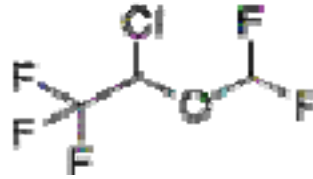
Diğer etkileri: Desfluran doza bağlı olarak böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Desfluran kullanımı ile gelişen nefrotoksisite bildirilmemiştir.

Desfluran karaciğer fonksiyon testlerini etkilemez. Karaciğer kan akımını azaltır. Diğer ilaçların klirensini etkileyebilir.

Desfluran, nöromusküler fonksiyonları deprese eder. Trakeal entübasyon için yeterli kas gevşemesi sağlar. Desfluran da diğer volatil ajanlar gibi kas gevşeticilerin etkisini artırmaktadır (24–26).

2.4. İZOFLURAN

Kimyasal adı 1-kloro- 2,2,2 trifloro etil diflorometil eter olan isofluranın kimyasal yapısı şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. İzofluranın kimyasal yapısı

Enfluranın bir izomeridir. 1965 yılında Terrell tarafından sentezlenmiş, 1971’de klinik kullanıma girmiştir (28).

2.4.1. Fizikokimyasal özellikleri

Renksiz, keskin eter benzeri kokulu, yanıcı olmayan bir volatil ajandır. Molekül ağırlığı 184.5 g, kaynama noktası 48.5 °C, özgül ağırlığı 1.5’tur. Buhar basıncı (20 °C’de) 238 mmHg olup halotana yakındır (28).

MAC değeri oksijen içinde 1.15, %70 azot protoksit içinde 0.56’dır. Partisyon katsayıları, kan:gaz için 1.4, su:gaz için 0.6, yağ dokusu:gaz için 94.5’tur. Bu değerler, halotan ve enfluranın partisyon katsayılarından düşük olduğundan, uyuma ve uyanma onlardan daha hızlıdır. Bu özellikler anestezi derinliğinin de daha iyi kontrol edilmesine olanak verir(28).

2.4.2. Metabolizma ve Toksisitesi

Stabildir, metal veya diğer substanslarla reaksiyona girmez, koruyucu gerektirmez. %0.2’si metabolize olur. Üç MAC saati sonunda plazma florür düzeyi 2-3 mmol/L’dir. Bütün bu özellikler, izoflurana akut veya kronik toksisite yönünden diğer ajanlara göre daha güvenilir bir nitelik kazandırmaktadır. Uzun süreli ve tekrarlanan uygulamaları renal hasara neden olmaz ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılabilir (29).

2.4.3. Sistemlere etkileri

Hemodinamik etkileri: Myokardı deprese eder. Ventriküler iletimi deprese etmez; bu nedenle katekolaminlerin endojen veya eksojen olarak arttığı durumlarda

myokardın sensitizasyonu halotan ve enflurana göre çok daha azdır. Kalp hızı genellikle stabildir. Çocuklarda biraz artabilir (28,29).

Koroner damarları genişletir. Esas olarak proksimal arterlerde değil de distal arteriollerde genişleme yaptığı için bu etkinin koroner arter hastalarında zararlı olabileceği belirtilmektedir. İzofluranın koroner kalp hastalarında kullanımının güvenilirliği konusunda görüş birliği yoktur (28).

Solunum sistemine etkileri: Solunum depresyonu yapar. Bronkodilatatör etkisi ile birlikte aritmi yapıcı etkisi olmaması astmatik hastalarda tercih nedenidir (28).

Santral sinir sistemine etkileri: Serebral oksijen tüketimini azaltır. Yüksek yoğunluklarda serebral kan akımı dolayısıyla intrakranial basıncı artırır. Ancak bu etki halotaninkinden daha az olup, yer tutan lezyon varlığında hiperventilasyonla kontrol altında tutulabilir. Nöroanesteziye tercih edilen inhalasyon anesteziğidir (28).

Renal: Renal kan akımı, glomerüler filtrasyon miktarı ve atılımını azaltır.

Hepatik: Total hepatik kan akımı azalır. Karaciğer fonksiyon testleri minimal derecede etkilenir.

2.4.4. Klinik uygulama:

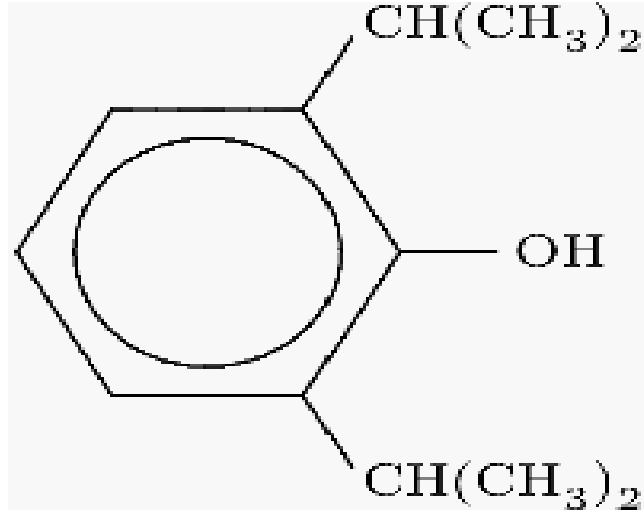
İndüksiyon ve ayılma hızlıdır. Hafif eter kokusunda olması inhalasyonunu güçleştirebilir, ayılma döneminde öksürük, sekresyon artışı ve huzursuzluk olabilir (29).

2.4.5. Biyotransformasyon ve Toksikite

Trifloroasetik asit temel son ürünüdür. Serum florür düzeyi yükselebilirse de, enzim tetikleyiciler varlığında bile nefrotoksisite çok azdır.

2.5. PROPOFOL

Kimyasal adı 2,6-diisopropilfenol olan propofolün kimyasal yapısı şekil 3'de gösterilmektedir.



Şekil 3. Propofol'ün kimyasal yapısı.

2.5.1. Tarihçesi

Propofol, 1970'lerin ilk yarısında fenol deriveleri ve hipnotik etkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bulunmuştur. İlk klinik uygulama 1977'de Kay ve Rolly tarafından anestezi indüksiyonu amacı ile kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Suda erimediği için kremofor EL %16 içinde hazırlanan ilk preparatı, çözücüsüne bağlı meydana gelen anaflaktik reaksiyonlar ve ağırlı enjeksiyonu nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Emülsiyon şeklindeki yeni formülü 1984 yılında geliştirilmiştir (25,26,30).

2.5.2. Fizikokimyasal özellikleri

Propofol % 10 soya yağı, % 1.2 yumurta fosfatidi, % 2.25 gliserol içinde % 1'lik emülsiyon şeklinde bulunur. Bu solüsyon hafif visköz, süt görünümünde ve nötral pH (pH=7)'dadır. Oda ısısında stabildir, dondurulmamalıdır. Işığa duyarlı değildir. % 1'lik solüsyon halinde 20 ml'lik ampul ve 50 ml'lik flakonları mevcuttur. Gerektiğinde sadece % 5'lik Dekstroz solüsyonu ile dilüe edilebilir. Formülü koruyucu içermediğinden kullanımı sırasında steriliteye dikkat edilmelidir. Ampul açıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır (31).

2.5.3. Metabolizması

Propofol karaciğerde hızla glukronid ve sülfatlarla konjuge edilerek metabolize olur. Metabolitleri suda eriyebilir olmaları nedeniyle böbrekler yoluyla atılırlar. Propofolün % 1'indn az bir kısmı değişmeden idrarla ve % 2'si feçesle atılır.

Metabolitlerinin anestezik aktivitesi yoktur. Propofolün klirensi karaciğer kan akımından fazla olduğundan, ekstrahepatik metabolizması veya ekstrarenal eliminasyonu olduğu düşünülmektedir (32).

2.5.4. Farmakokinetiği

Sadece intravenöz yoldan kullanılan propofol etkisini bir kol beyin dolaşım zamanı içerisinde gösterir. Tek doz bolus enjeksiyonunu takiben kan seviyesi oldukça hızlı bir şekilde düşer. Bunun nedeni başlangıç (2-8 dk) ve yavaş dağılım (30-70 dk) fazlarının oldukça kısa sürmesidir. Ancak eliminasyon yarı ömrü 4 - 23.5 saat olarak bulunmuştur. Bunun nedeni zayıf perfüzyonu olan derin kompartmanlardan (yağ dokusu vb) kana salınımının yavaş olmasıdır. Tekrarlayan bolus enjeksiyonları veya uzun süreli infüzyonlarında kümülatif etkisi görülebilir (21, 31, 32).

Propofolün farmakokinetiği yaş, cinsiyet, kilo, eşlik eden hastalıklar, birlikte kullanılan ilaçlarla değişebilir. Kadınlarda daha geniş dağılım volümü ve daha hızlı klirens söz konusudur fakat eliminasyon yarı ömrü erkeklerle benzerdir. Yaşlılarda klirens hızı azalmıştır, ancak daha düşük santral kompartman volümleri vardır. Çocuklar ise daha geniş santral kompartman volümüne ve çok daha hızlı klirens sahiptir. Karaciğer hastalıklarında klirens değişirse de eliminasyon ömrü yarı ömrü hafifçe uzamıştır. Böbrek hastalıklarında propofolün farmakokinetiği değişmez (21, 25, 30, 31).

Cerrahi anestezi için propofolün kan düzeyi 2 - 5 $\mu\text{g ml}^{-1}$ ($\text{ED}_{95} = 3\mu\text{g ml}^{-1}$) olmalıdır. Kan seviyesinin 1.5 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 'nin altına düştüğü durumlarda hasta uyanır (31,32).

2.5.5. Sistemlere etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Propofolün en belirgin etkisi, anestezi induksiyonu sırasında arteriyel kan basıncını düşürmesidir. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2–2.5 mg kg^{-1} induksiyon dozu sonrası kan basınçları % 25-40 azalır. Arteriyel kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi (% 10–15) ve sistemik vasküler rezistanstaki düşmelerde eşlik eder. Sistemik arter basıncındaki azalmanın nedeni vazodilatasyon ve myokardial depresyondur. Koroner damarlar da dâhil olmak üzere kan damarlarında vazodilatasyona neden olur. Vazodilatatör etkisi, hem sempatik aktiviteyi azaltmasına hem de düz kas Ca^{++} mobilizasyonuna direkt etkisi nedeniyle. Propofole bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler, yaşlı, kardiyovasküler performansı bozuk

hastalarda ve özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda daha belirgindir (26, 32).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Propofolün indüksiyon dozu sonrası görülen apne insidansı ve süresi indüksiyon dozuna, enjeksiyon hızına ve premedikasyona bağlıdır. İndüksiyon dozu % 25–30 oranında apneye neden olur. Opioidlerin varlığında apne süresi uzar. Propofol ile uzamış apne insidansı diğer indüksiyon ajanlarından fazladır. Propofolün 2–2.5 mg kg⁻¹ indüksiyon dozundan sonra solunum hızı 2 dakika içinde önemli ölçüde azalır. Dakika volümünde anlamlı derecede azalma 4 dakikaya kadar sürer. Propofol infüzyonu sırasında CO₂ yanıt eğrisi % 40-60 oranında deprese olmakta ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalmaktadır.

Propofol üst solunum yolu reflekslerini deprese ederek paralizi olmaksızın entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatasyon yapmaktadır. Fakat bu özelliği halotan kadar belirgin değildir (25,26,30).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Propofol gama amino bütirik asidin (GABA) β_1 subünitesini etkileyerek klor kanallarını aktive eder ve böylece sinaptik geçişe engel olur. Propofol SSS'nin fonksiyonlarında doza bağlı depresyon yapar. Düşük dozlarda sedasyon meydana gelirken dozun artırılması ile hipnoz gelişmektedir. Hipnotik sedatif ilaçlar, inhalasyon anestezikleri ve opioidler propofolün SSS depresyonunu artırır.

Propofol uygulamasını takiben epileptik karakterde olmayan subkortikal kaynaklı distonik hareketler, kas seğirmesi, hıçkırık olabilir.

Propofol kafa içi basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Serebral metabolik oksijen ihtiyacını düşürür (25, 26).

Diğer etkileri: Propofol, tiyopental gibi depolarizan ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize etmez. Propofol karaciğer, böbrek fonksiyonlarını değiştirmez. Hematolojik ve fibrinolitik sistem üzerine olumsuz etkisi yoktur. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez, Plazmada histamin, immünglobulin ve kompleman C₃ seviyelerinde değişikliğe neden olmaz. Yenidoğanda hiporefleksi ve düşük apgar skorlarına neden olabilir. Ayrıca uterus kan akımını azaltır, plasentayı geçer, analjezik etkisi yoktur. Antiemetik ve antipruritiktir. İntraoküler basıncı azaltır (25,26).

2.5.6. Klinik kullanımı: Propofol intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde, O₂/N₂O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğunbakım

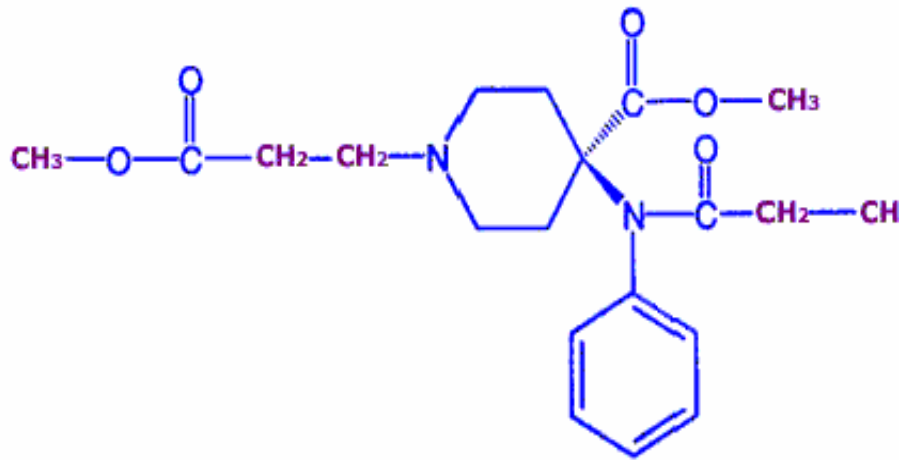
ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır (25,26).

İndüksiyon dozu 1–2.5 mg kg⁻¹'dir. Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça indüksiyon için gerekli doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki hastalarda premedikasyon yapılanlarda 1mg kg⁻¹, premedikasyon yapılmayanlarda ise 1.75 mg kg⁻¹'dir. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır (2–3 mg kg⁻¹). İnfüzyon şeklindeki uygulamalarında; bilinç kaybı için kan konsantrasyonunun 2.5–4.5 µg ml⁻¹, cerrahi için 2.5-8 µg ml⁻¹ olması gerekmektedir. Sedasyon dozu 30–60 µg kg⁻¹ dk⁻¹'dir (25, 26).

2.6. REMİFENTANİL

2.6.1. Fizikokimyasal özellikleri

Yeni bir sentetik piperidin türevi, 3-(4-metoksikarbonil-4-[(L-oksopropil)-fenilamino]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir (Şekil 4). Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofize toz şeklinde üretilip muhafaza edilir. Remifentanil selektif µ reseptör agonistidir. Naloksan remifentanilin etkilerini yarışmalı bir şekilde antagonize eder. Reseptör aktivasyonu, nosiseptif nöronlardan presinaptik eksitator nörotransmitterlerin (örn. asetilkolin, substans P) salınımını ve postsinaptik cevabı inhibe ederek analjezik etki oluşturur. Bu nöromodülasyon için selüler mekanizma ile cAMP salınımını azaltarak potasyum ve kalsiyum iyonu iletimindeki değişikliklere neden olur (33,34).



Şekil 4. Remifentanilin kimyasal yapısı.

2.6.2. Metabolizması

Eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadan az, çok kısa etkili bir opioid olan remifentanil tek ester yapılı olup iki şekilde metabolize olur. Minör metaboliti N-dealkilasyon yolu ile oluşan GI-94219'dur. Major metaboliti, nonspesifik plazma ve doku esterazları ile ekstrahepatik hidrolize olarak oluşan karboksilik asit metaboliti remifentanil asittir (GI-90291). Spesifik plazma esterazları tarafından hidrolize olmadıklarından psödokolinesteraz (butirilkolinesteraz) aktivitesinin azaldığı durumlarda veya antikolinergik ilaç kullanımında doz ayarlanması gerekmez. Remifentanilin ana metaboliti renal yolla atılır ve ana bileşikten binlerce defa daha az potenttir ve farkedilebilir bir opioid etki oluşturmaz. Ağır karaciğer hastalıkları dahi, remifentanilin farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerini etkilemez. Remifentanilin, plazma ile etkide bulunduğu kompartman arasındaki dengelenme yarı ömrü ($t_{1/2k_{e0}} = 1-1,5$ dakika) kısadır. Bu kısa $t_{1/2k_{e0}}$, hızlı yeniden dağılımla birlikte bolus uygulamadan sonra etkinin doruğa erişme süresinin 1,5 dakika olmasına neden olmaktadır (33,36).

Biyotransformasyonunun hızlı ve tam olması, remifentanil infüzyon süresinin uyanma zamanına etkisini çok azaltır. Context-sensitive half time (koşullara duyarlı yarılanma ömrü); infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun % 50'sine inmesi için gereken süredir. Bu remifentanilde infüzyonun devam ettiği süreden bağımsız olarak üç dakikadır. Tekrarlanan bolus dozları veya uzayan infüzyonlarının ilaç birikimine neden olmaması kullanılmakta olan diğer opioidlerden farklı olarak remifentanili gününbirlik cerrahide ve fast-track anestezide avantajlı kılar. Remifentanilin terminal yarılanma ömrü 8,8–40 dakika iken toplam klirensi $40-60 \text{ ml. dk}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($2,2-3,8 \text{ L. dk}^{-1}$)'dir (26, 37).

2.6.3. Spinal kullanım

Remifentanilin yapısında bulunan glisin spinal kullanımını etkilemektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında glisinin nörotransmitter inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (26).

2.6.4. Sistemlere etkileri

Kardiovasküler sistem üzerine etkileri: Remifentanilin hemodinamik etkileri diğer opioidlerle benzerdir. Doza bağımlı olarak kalp atım hızı, kan basıncını ve kardiyak outputu düşürür. Bu etkilerin santral olarak vagal sinirin aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kardiyak kontraktileti deprese etmez. Remifentanil \leq

5µgkg⁻¹'lık dozlarda histamin salınımına yol açmaz. Histamin salınımı yavaş infüzyon, yeterli intravasküler volüm ile azaltılabilir. Açık kalp cerrahisinde hızlı ekstübasyona izin verdiğinden dolayı TİVA tekniğinde fentanilin yerini almıştır (26).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Remifentanil doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonunun derecesi yalnızca doza bağlı değil, yaş, genel durum ve ağrı gibi çok sayıda etkene bağlıdır. Etki süresinin kısa olmasından dolayı solunum depresyonu kısa sürelidir (38).

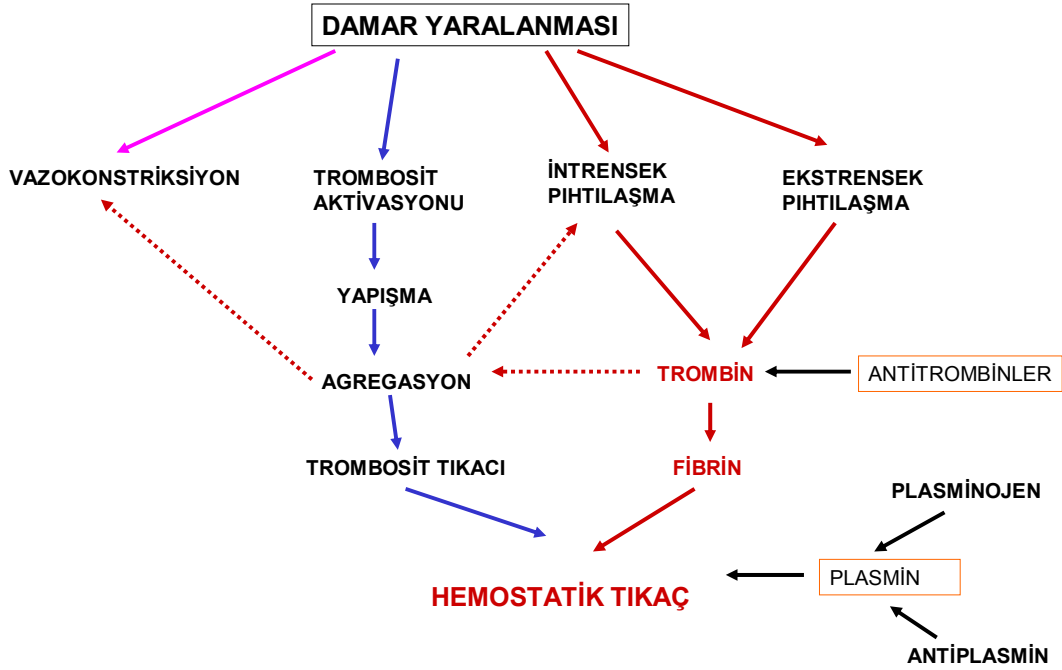
Diğer opioidlerde olduğu gibi remifentanilde, doza bağlı olarak kas rijiditesi insidansını ve şiddetini arttırmaktadır. Ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilmektedir. Bir dakikada verilen <2 µg kg⁻¹'lık dozlarda rijiditede gelişimi bildirilmemiştir (38).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Remifentanilin SSS etkisi diğer opioidlerle benzerdir. Serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltır. Serebral oksijen tüketimi üzerine etkisi yoktur. Remifentanil kullanımı ile gelişen nöbet aktivitesi bildirilmemiştir (38).

2.7. HEMOSTAZ ve KAN PIHTILAŞMASI

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bir damar zedelendiğinde çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; Damar spazmı gelişimi, Trombosit tıkaçı oluşumu, Kanın koagülasyonu sonucu pıhtı oluşumudur (şekil 5).

Normal hemostaz sıvı kan akımı ve damarsal yapının bütünlüğünü idame ettiren prokoagulan ve antikoagulan faktörler arasındaki fizyolojik dengedir. Sağlıklı kişilerde tüm bu olaylar süreklilik içinde ve dengeli bir biçimde gelişir. Bu süreçlerden biri veya daha fazlası doğuştan veya edinsel bir anormallik nedeniyle bozulduğunda hemostazda bozulma ve anormal kanamalarla sonuçlanır (40).



Şekil 5. Hemostatik sistem

2.7.1. Damar spazmı gelişimi

Kan damarı travmaya uğrar veya kesilirse travmanın damar duvarı üzerine etkisi ile bir spazm gelişir. Bunun sonucu olarak hasarlanan damardan kan kaybı azalır. Damarın kasılması sinirsel refleksler lokal miyojenik spazm ve hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan lokal humoral faktörler sonucu gelişir (6).

Sinirsel refleksler hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer uyarılar ile başlatılır. Damar spazmının büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan lokal miyojenik kasılmalar sonucu gelişir. Daha küçük damarlarda damar spazmının en önemli sorumlu faktörü, trombositlerin serbestlediği tromboxan A₂ dir. Damarın zedelenme oranına göre spazm o derece gelişir (6).

2.7.2. Damar duvarı fizyolojisi

Damar duvarı endotel hücreleri, kanın çok trombojenik olan subendotelial içerikten uzak durmasını sağlayan bir bariyer işlevi görür. Ayrıca normal sağlamlıkta olan endotelial hücrelerin güçlü antikoagülan işlevleri vardır. Bu fonksiyonların prostasiklin, nitrik oksit, ADPaz ve plazminojen ile gerçekleştirirler. Prostatiklin ve nitrik oksit

trombositler içinde siklik AMP oluşumunu iletirler ve böylece trombosit aktivasyonunu ve toplanmasını inhibe ederler. Endotel hücreleri hasarlandığında veya aktif hale geçtiğinde koagulan özelliklerin dengesi prokoagulan durum lehine döner (6).

Endotel hücrelerinin hasarı nedeniyle maruz kalınan diğer bir prokoagulan mediyatör ise esasen subendotelyal düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından ifade edilen doku faktörüdür. Doku faktörü fibrin pıhtısının oluşumuyla sonuçlanan çözünür pıhtılaşma sisteminin başlıca başlatıcısıdır. Endotelyal hücrelerin ve subendotelyal matriksin bu prokoagulan özellikleri endotelyal hasarın tıkaçlanmasını ve kanamanın durdurulmasını sağlar. Aynı zamanda hasarlı alanı çevreleyen normal endotelyal hücreler pıhtının hasarın ötesine yayılmasını ve böylece tüm damarın tromboze olmasını önleyen antikoagulan özellikler sergiler (6).

2.7.3. Trombosit tıkaçı oluşumu

Vücutta kan damarlarında meydana gelen hasar çok küçükse bu hasarlar genelde kan pıhtısı yerine trombosit tıkaçı ile kapatılır. Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonları milimetreküpte: 150.000-300.000 dır. Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, örneğin damar yüzeyindeki kollajen liflere ve hatta hasarlı endotel hücrelerine değindikleri zaman karakteristiklerini açık bir şekilde değiştirirler. Şişmeye başlarlar, düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız psödopotlar uzatırlar. Kontraktil proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktörler içeren granüllerin serbestlemesini sağlarlar. Çok yapışkan duruma gelerek kollajene yapışırlar. ADP salgılayıp enzimleri tromboksan A₂ denilen maddeyi yaparlar. ADP ve tromboksan daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktive eder. Bu yeni aktiflenen trombositler diğer aktif trombositlere yapışırlar. Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı ya da damar dışı dokular gittikçe artan sayıda trombositin aktive olması ve bu aktiflenen trombositlerinde yeni trombositleri aktive etmesiyle gelişen kısır döngüyü başlatarak trombosit tıkaçının oluşumunu sağlarlar (6).

2.7.4. Trombosit fizyolojisi

Trombositler yuvarlak yada oval, 2-4 mikron çapında küçük disklerdir. Kemik iliğinde megakaryositlerden oluşurlar. Megakaryositler kemik iliğinde hemopoetik serinin oldukça büyük hücreleridirler veya kemik iliğinde ya da kana geçtikten bir süre sonra özellikle pulmoner kapillerden geçmeye çalışırken parçalanarak trombositleri oluştururlar.

Trombositler dolaşıma salındıklarında 7-10 gün sürede yaşarlar. Dolaşımdan yaşlanma ve normal damar yapısal bütünlüğünün idamesi yoluyla uzaklaştırılırlar. Trombositlerin yarısından fazlası kanın dalakta sıkı trabeküler ağ yapısından geçmesi sırasında makrofajlar tarafından tutularak kandan uzaklaştırılır (6).

Nükleusları olmamasına ve çoğalamamalarına karşın trombositler hücrenin birçok fonksiyonel karakteristiklerini taşırlar. Sitoplazmalarında çeşitli aktif faktörler vardır.

Bunlar;

(1) Trombositlerin kasılmasını sağlayan ve kas hücrelerinkine benzeyen aktin ve miyozin molekülleri ile diğer bir kontraktıl protein olan trombastenin

(2) Çeşitli enzimleri sentezleyen ve çok miktarda kalsiyum iyonlarını depolayan endoplazmik retikulum ve golgi apareyinin kalıntıları

(3) Mitokondri ATP ve ADP oluşturabilen enzim sistemleri

(4) Lokal hormonlar olan ve bir çok damarsal ve diğer lokal doku reaksiyonlarını sağlayan prostaglandinleri sentezleyen enzim sistemleri.

(5) Daha sonra kan pıhtılaşmasıyla ilişkili olarak tartışılacak önemli bir protein olan fibrin stabilize edici faktör.

(6) Damar endotel hücrelerinin damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalma ve büyümelerini ve böylece hasarlı damar duvarlarının tamiri için gerekli hücresele büyümeyi sağlayan büyüme faktörü.

Trombositlerin hücre membranları da önemlidir. Yüzeylerini kaplayan glikoprotein örtüsü trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, damar çeperlerinin hasarlanan alanlarına, özellikle zedelenen endotel hücrelerine ve damar çeperinde daha derinlerde açığa çıkan kollajene yapışmalarını sağlar. Aynı zamanda membranda çok miktarda fosfolipitler bulunur. Bunlar daha sonra tartışılacağı gibi kan- pıhtılaşma sürecini birçok noktada aktive edici rol oynar (6).

Arteriyel kanama alanında yüksek hızlı kan akımı halinde, trombositlerin anlık olarak aktif hale geçmesi ve hasarlı damara yapışması gerekmektedir. Subendotelde bulunan iki molekül bu süreç için kritik önem taşır. Bu moleküller; kollajen ve von Willebrant faktör (vWF) dir. En yüksek yırtılma stresi altında damarlarda kanama kontrolü tamamen vWF in varlığına ve işlevsel olmasına bağlıdır. vWF endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentezlenen ve kanı multimer boyutlarda bir dizi oluşturmak üzere polimerize eden büyük bir moleküldür (6).

2.7.5. Pıhtı oluşumu

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15–20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar. Hasarlanma hafifse, pıhtılaşma 1–2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır (6).

Damarın yırtılmasından 3–6 dakika sonra eğer damardaki delik çok geniş değilse, açıklığın tümü yada damarın yırtılan ucu pıhtı ile dolar. 20 dakika ya da 1 saat sonra pıhtı retrakte olur. Bu tablo damarı daha fazla kapatır. Trombositler pıhtı retraksiyonunda önemli rol oynarlar (6).

Pıhtı oluştuktan sonra iki ayrı yönde gelişme gösterebilir. Fibroblastlarca istila edildikten sonra tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür, ya da pıhtı eriyebilir. Damar duvarındaki küçük bir delikte oluşan pıhtı genellikle birkaç saat içinde fibroblastlarca istilaya uğrar. Bu durum pıhtının tümüyle fibröz dokuya dönüşmesi için 1–2 hafta daha sürer. Kanın dokulara sızmasında olduğu gibi, fazla miktarda kan pıhtılaşarak büyük bir pıhtı oluştuğunda, pıhtının kendi içindeki özel maddeler aktif hale geçerek enzimatik etki ile pıhtıyı eritirler (6).

2.7.6 Pıhtılaşmanın fizyolojisi

İnsan vücudunda, kan ve dokularda kan pıhtılaşmasını etkileyen 50 den fazla madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bu yapılara, prokoagülan yapılar denir. Pıhtılaşmayı inhibe eden yapılara ise antikoagülan denilmektedir. Kanın pıhtılaşp, pıhtılaşmaması bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır (6,40).

Normal yapıdaki insan vücudunda antikoagülan yapılar baskındır. Dolayısıyla kan pıhtılaşmaz. Vasküler yapılarda bir zedelenme meydana geldiği zaman prokoagülanlar aktif hale geçerek baskın hale geçerler. Böylece pıhtı oluşumu gerçekleşir.

Koagülasyon konusunda yapılan çalışmalar, pıhtılaşmanın üç basamakta meydana geldiğini belirtmektedirler. Bu basamaklar: (1) Damarın yırtılması ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Aktive olan tüm maddeler protrombin aktivatörü denilen bir kompleks oluştururlar. (2) Protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşümünü katalizler. (3) Trombin bir enzim görevi yaparak

fibrinojeni fibrin iplikçiklerine çevirir. Fibrin iplikçikleri; trombositler, kan hücreleri ve plazmayıda içine alarak pıhtıyı oluşturur (6,40).

Protrombinin trombine dönüşümüyle başlayan pıhtı oluşum mekanizmasını sonra geriye dönerek protrombin aktivatörünün olduğu pıhtılaşmanın ilk basamağı anlatılacaktır.

a) Protrombinin trombine dönüşümü

Kan damarlarının yırtılması ya da kandaki bazı özel aktivatör maddelerin hasarlanması sonucu oluşan protrombin aktivatörü daha sonra ortamda yeterli kalsiyum varlığında, protrombinin trombine dönüşmesine neden olur (Şekil-1). Bunu takip eden basamakta trombin 10–15 sn içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Bu tabloya göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörün oluşumudur (6, 40).

Trombositler protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombin oluşumunu hızlandırır (6).

b) Protrombin ve trombin

Protrombin 68,700 molekül ağırlığında alfa-2-globulin olan bir plazma proteindir. Normal olarak plazma konsantrasyonu 15mg / dl dir. Stabil olmayan bir proteindir. Kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33,700 molekül ağırlığındaki trombindir (6, 40).

Protrombin karaciğerde sürekli olarak sentezlenir. Pıhtılaşma için vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Karaciğerde protrombin üretimi azalursa plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın altına düşer.

Daha sonra tartışılacak olan diğer dört pıhtılaşma faktörüne benzer şekilde, protrombinin normal oluşumu için de karaciğerin K vitaminine ihtiyacı vardır. Bu yüzden K vitamin eksikliği ya da normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir (6,40).

c) Fibrinojenin fibrine dönüşümü-pıhtı oluşumu

Fibrinojen plazmada 100–700 mg/ dl miktarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonunda azalır.

Büyük moleküler yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen interstisyel sıvılara geçer. Koagülasyon işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu içinde interstisyel sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerin permeabilitesi patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine geçer ve plazma tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılarda pıhtılaşır (6, 40).

d) Fibrin oluşumunda trombinin fibrinojene etkisi

Trombin, proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkisiyle her bir fibrinojen molekülünden dört küçük molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan fibrin monomeri oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının retikulumunu oluşturacak olan uzun fibrin iplikçiklerine polimerize olurlar (6).

Bu polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağları ile bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Birkaç dakika içinde fibrin retikulumu oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. Fibrin stabilize edici faktör adı verilen normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden de salınan bir madde bu işlemi sağlar. Fibrin stabilize edici faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki gösterebilmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörde aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirir (6,39, 40).

e) Kan pıhtısı

Kan pıhtısı içinde kan hücreleri, trombositler ve plazmayı içinde tutan fibrin yumağından oluşmuştur. Fibrin iplikçikleri kan damarlarının hasarlanan yüzeyleride yapıştır, böylece pıhtı herhangi bir damar yırtığını kapatır ve kan kaybını önler (6,40).

f) Pıhtı retraksiyonu (büzüşmesi)

Pıhtı oluşuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20–60 dakika içinde pıhtı içindeki sıvının çoğu ayrılır. Bu açığa çıkan sıvıya serum denir, çünkü içinde fibrinojen ve diğer pıhtılaştırma faktörleri bulunmaz, serum plazmadan bu nedenle farklıdır. Bu faktörlerin yokluğu nedeniyle serum pıhtılaşmaz (6,40).

Pıhtının retraksiyonunda trombositler önemli rol oynarlar. Bu nedenle, pıhtının retrakte olamaması dolaşımdaki trombosit sayısının azaldığının bir göstergesidir. Kan pıhtısı içindeki trombositlerin elektron mikroskopları göstermektedir ki trombositler farklı iplikçikleri birbirine bağlayacak şekilde fibrin iplikçiklerine bağlanırlar. Bunun yanı sıra pıhtının içinde tutulan trombositler fibrin stabilize edici faktör gibi bazı prokoagülan maddeleri salgılamaya devam ederek komşu fibrin iplikçikleri arasında daha fazla çapraz bağların oluşumunu sağlar. Ayrıca trombositler, yapılarında bulunan kontraktil proteinler olan trombositenin ,aktin ve myozin moleküllerini aktive ederek fibrine bağlı trombositlerin güçlü kasılmalarına yol açarlar ve bu şekilde pıhtı kasılmasına doğrudan katılırlar. Bu aynı zamanda fibrin ağının küçültülmesine yardım eder. Kasılma trombin ile ve trombositlerin mitokondri ,endoplazmik retikulum, golgi apereyi gibi organellerinde bulunan kalsiyum depolarından salınan kalsiyum iyonları ile aktive olur veya hızlandırılır (6,40).

Pıhtı retrakte olduğunda yırtılan kan damarının uçları birbirine doğru çekilir ve böylece hemostazın son aşamasına katılır.

2.7.7. Pıhtılaşmanın başlaması (Protrombin Aktivatörü Oluşumu)

Pıhtılaşmayı başlatan mekanizmalar, damar duvarı ve komşu dokuların veya kanın kanın travmaya uğraması ya da kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajen ve diğer doku elemanları ile teması sonucu aktive olurlar. Her durumda protrombin aktivatörü oluşumuna yol açarlar ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaştırma aşamalarının gelişmesine neden olur (6).

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur. (1) damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan ekstrensik yol (2) kanın kendi içinde başlayan intrinsek yol.

Hem ekstrensik ve hemde intrinsek yolda bir seri farklı plazma proteinleri ve özellikle beta globulinler önemli rol oynar. Daha önce tartışılan pıhtılaşma işleminde görev alan faktörlerle birlikte tümüne kan-pıhtılaşma faktörleri adı verilir ve bunlar çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonları şelalesine neden olurlar (6,40).

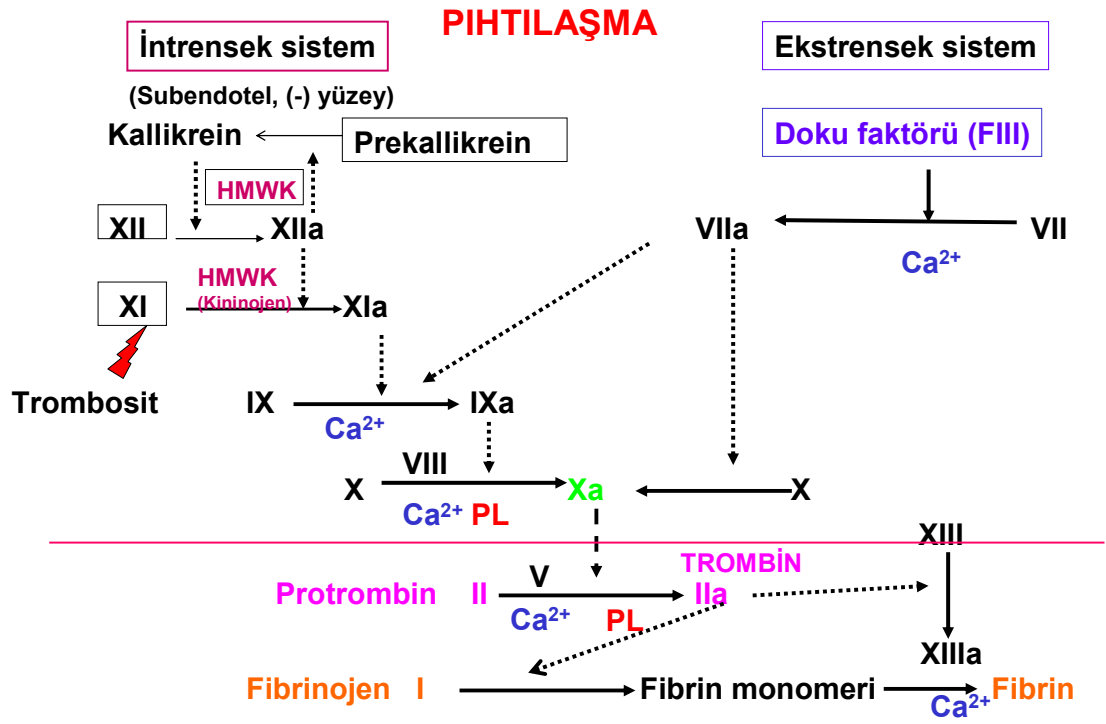
a) Pıhtılaşmanın başlamasında ekstrensik mekanizma

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrensik mekanizma damar duvarı veya ekstrasvasküler dokuların travmaya uğraması ile aktive olur.

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

2) Faktör 10' un aktivasyonu faktör 7 ve doku aktörünün rolü.

3) Aktif faktör 10' un protrombin oluşumu üzerine etkisi, faktör 5' in rolü. Aktif faktör 10 hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipidleriyle ya da trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte faktör 5 ile birleşerek protrombin aktivatörü denen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde bu protrombini trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta protrombin aktivatörü kompleksi içindeki faktör 5 inaktiftir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında trombinin proteolitik etkisiyle faktör 5 aktive olur. Bu daha sonra protrombin aktivasyonunu güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece son protrombin aktivatör kompleksinde aktif faktör 10 protrombini trombine çeviren gerçek bir proteaz görevi yapar, aktif faktör 5 bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve fosfolipidler ise olayı daha da hızlandırır. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombinin faktör 5 üzerinden pozitif feedback etki ile tüm olayı hızlandırır (6,39,40).



Şekil 6. Pıhtılaşma mekanizması

b) Pıhtılaşmanın başlamasında intrensik mekanizma

Protrombin oluşumunu ve dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması sonucu başlar ve sonra şekil 6 da gösterilen aşağıdaki reaksiyonlar zinciri ile devam eder (6).

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

2) Faktör 11 in aktivasyonu. Aktif faktör 12, faktör 11 i enzimatik olarak aktive eder ki intrensek yolun ikinci aşamasıdır. Bu reaksiyon için ayrıca yüksek molekül ağırlıklı kininojene gereksinim vardır ve prekallikrein ilede hızlandırılır.

3) Faktör 9 un aktif faktör 11 tarafından aktivasyonu. Aktif faktör 11 sonra enzimatik yol ile faktör 9 u aktive eder.

4) Faktör 10 un aktivasyonu- faktör 7 nin rolü. Aktif faktör 9, faktör 8, trombosit fosfolipidleri ve travmatize trombositlerden salınan faktör 3 birlikte etki göstererek faktör 10 u aktive ederler. Faktör 7 veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır.

5) Protrombin aktivatörü oluşumunda aktif faktör 10 un etkisi- faktör 5 in rolü. İntrensek yolun bu aşaması ekstrensek yolun son aşamasının aynısıdır. Yani aktif faktör 10 ,faktör 5 ve trombosit veya doku fosfolipidleriyle birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur. Bunu takiben protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır ve şekilde daha önce bahsedildiği gibi pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiş olur (6,39,40).

c) İntrensek ve ekstrensek yollarda kalsiyum iyonlarının rolü

İntrensek yolun ilk basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlatılabilmesi veya hızlandırılabilmesi için kalsiyum iyonlarına gereksinim vardır. Bu nedenle kalsiyum iyonlarının yokluğunda kan pıhtılaşmaz.

2.8. KAN PIHTILAŞMA TESTLERİ

a) Kanama zamanı

Keskin bir aletle parmak ucu veya kulak memesi delindiğinde kanama genellikle 1–3 dakika içinde durur. Kanama zamanını, kesinin derinliği ve test anında parmak ucunun ısısı etkiler. Çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği kanama zamanını uzatabilir. Kanama zamanını asıl belirleyen parametre trombosit sayısıdır. Kanama zamanının normal süresi 1-3 dakikadır (41).

b) Pıhtılaşma zamanı

Pıhtılaşma zamanın saptanması için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bir tanesi cam tüp yöntemi iken diğer yöntem lam metodudur. Lam metodunda alkolle silinip temizlenen parmak ucu alkol kuruduktan sonra lansetle uygun

bir şekilde delinir. İlk 1–2 damla kan kuru bir pamukla silinir, sonraki damla lam üzerine alınır. Kronometre çalıştırılır. Daha sonra 30 saniyede bir lansetin ucu kan damlasının içine batırılıp yavaşça kaldırılarak fibrin iplikçiklerinin oluşumu gözlenir. Fibrin iplikçiklerinin görüldüğü anda kronometre durdurulur. Böylece pıhtılaşma zamanı kaydedilir. Normal pıhtılaşma süresi 3–9 dakikadır (41).

c) Protrombin zamanı

Protrombin zamanı kandaki total protrombin miktarının bir göstergesidir. Hastadan alınan kan hemen oksalatlanarak protrombinin trombine dönüşmesi engellenir. Daha sonra büyük miktarda kalsiyum iyonu ve doku faktörü aniden oksalatlı kan ile karıştırılır. Kalsiyum, oksalatın etkisini bloke eder. Doku faktörü de ekstrensik yolla protrombinden trombin oluşmasını aktive eder. Pıhtılaşmanın olması için gereken zamana protrombin zamanı denir. Normal protrombin zamanı 9–13 saniyedir (6,41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı alındıktan sonra, ASA I ve ASA II anestezi risk grubuna giren, yaşları 18-60 arasında değişen, elektif kulak burun boğaz, genel cerrahi, jinekoloji, göz ve üroloji ameliyatı geçirecek 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Kanama, pıhtılaşma bozukluğu hikâyesi olanlar, antiagregan veya antikoagülan ilaç kullananlar, kardiyak, metabolik, hepatik ve renal yetmezlik öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İntraoperatif dönemde kan, kolloid sıvı transfüzyonu ihtiyacı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalara premedikasyon amacı ile ameliyattan 40 dakika (dk) önce 0.1 mg kg⁻¹ midazolam intramusküler (im) uygulandı.

Hastalara standart D II derivasyonundan elektrokardiografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), transdermal oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), endtidal CO₂ (ETCO₂) ve aksiller ısı monitörizasyonu yapıldı (Datex - Engstrom AS/3 monitör, Helsinki, Finland).

İnhalasyon anesteziklerinden; desfluran ile izofluranın kanama ve pıhtılaşma sistemi üzerine etkilerini karşılaştırmak için tüm hastaların operasyon öncesi, operasyon sırası, operasyon sonrasında protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı değerlerine bakıldı.

Ameliyat öncesi antekübital veya el üstü venlerine 18–20 G intravenöz kanül ile damar yolu açılarak PT ve aPTT değerlerine bakılması için kan örneği alındıktan sonra 10 mL kg⁻¹ % 0.9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı. Tüm hastaların operasyon öncesi kanama ve pıhtılaşma zamanlarına hasta başında bakıldı. Kanama zamanına duke metodu ile değerlendirildi. Duke metodunda; hastanın parmak ucu alkollü pamukla silinip kuruması beklendi. Lansetle delinip kronometre çalıştırıldı. Kurutma kâğıdı kullanılarak ve yaraya değmemesine dikkat edilerek her 30 sn. de bir kan emilmesi sağlandı. Yaradan kan çıkışı durunca kronometre durdurulup kanama zamanı kaydedildi (6). Pıhtılaşma zamanına; lam metodu ile bakıldı. Lam metoduna göre; alkolle silinip temizlenen parmak ucu alkol kurduktan sonra lansetle uygun bir şekilde delinip ilk 1–2 damla kan kuru bir pamukla silindi, sonraki damla temiz, kuru bir lam üzerine alındı. Kronometre çalıştırıldı, daha sonra 30 sn. de bir temiz bir lansetin ucu kan damlasının içine batırılıp yavaşça kaldırılarak lanset ucunda fibrin iplikçiklerin varlığı gözlenmeye çalışıldı. Fibrin

iplikçiklerinin görüldüğü anda kronometre durdurulup, pıhtılaşma zamanı kaydedildi (6). PT ve aPTT değerlerine ACL Advance rutin koagülasyon cihazı ile bakıldı.

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara yaklaşık 3dk boyunca 4L/dk oksijen solutulduktan sonra; anestezi indüksiyonu 1 µg kg⁻¹ remifentanil, 2 mg kg⁻¹ propofol ve 0.5 mg kg⁻¹ atrakuryum iv verilerek sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrası hastaların anestezi idamesi, Grup I de; % 1-2 izofluran + 3L/dk hava + 2L/dk O₂ ile, Grup II'nin anestezi idamesi, %5-8 desfluran + 3L/dk hava + 2L/dk O₂ ile sağlandı. Her iki grupta ETCO₂ 30-40 mmHg aralığında olacak şekilde mekanik ventilasyon (Mod; IPPV, solunum sayısı; 12-15 /dk, tidal volüm; 10mL kg⁻¹, İ/E: 1/2) uygulandı.

3.1.ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE ÖLÇÜMÜ

Alınan kanlar, vakumlu hemogram (K3E K₃ EDTA), PT, aPTT (sodyum sitrat %3.2) tüplerine aktarıldı. En kısa sürede biyokimya bölümüne gönderildi. Hemogram ölçümleri Abbot CELL-DYN 3700 rutin hemogram cihazı ile yapıldı. PT ve aPTT'nin değerlendirilmesi ACL Advance rutin koagülasyon cihazı ile yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.5 paket programı ile grup içi karşılaştırma, (SPSS for Windows, 11.5, SPSS Inc., USA) One way ANOVA testini takiben post-hoc testlerden Tukey HSD testi kullanılarak yapıldı.

Gruplar arası değerlendirmede *student-t* testi kullanıldı. Değerlendirmede $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Grupların demografik özellikleri benzerdi. Cinsiyet, yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), ameliyat süresi, anestezi süresi ve sıvı replasman miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-II).

Tablo II. Grupların demografik verileri

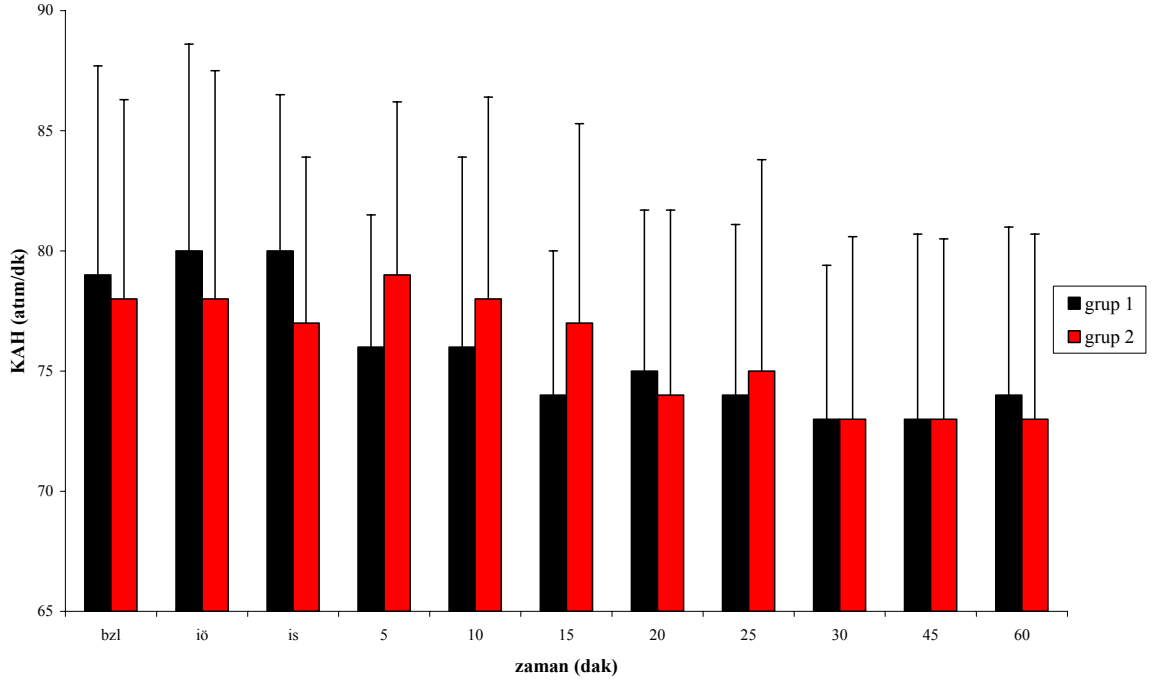
Demografik veriler	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Cinsiyet (K/E)	15/15	16/14
Yaş	37±12	32±10
Ağırlık (kg)	68 ± 9	70 ± 9
Boy (cm)	169 ±6	169 ± 6
VKİ (kg/m ²)	24±3	24±3
Ameliyat süresi(dak)	61 ± 7	63 ± 9
Anestezi süresi (dak)	69 ± 6	70 ± 8
Sıvı replasmanı (ml)	423 ± 70	447 ± 89

VKİ: vücut kitle indeksi

4.1. HEMODİNAMİK DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.1.1 Kalp Atım Hızı

Kalp atım hızı (KAH) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 7).



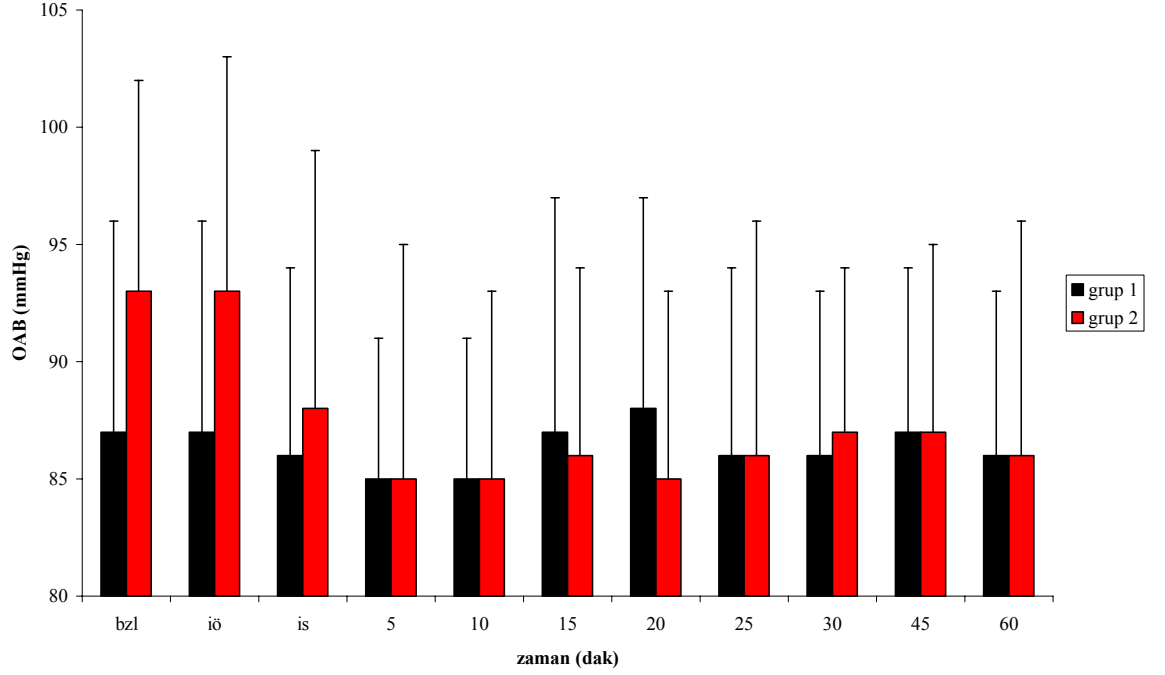
bzl: bazal değerler, iö: İndüksiyon öncesi, is: İndüksiyon sonrası

Şekil 7. Grupların kalp atım hızları (KAH).

Grup 1’de tekrarlı varyans analizi testi ile 60. dakikaya kadar kalp atım hızı takip edildi. Zamana bağlı anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$). Grup 2’de tekrarlı varyans analizi testi ile 60. dakikaya kadar kalp atım hızı takip edildi. 10. dakikadan itibaren kalp atım hızında anlamlı düşüş bulundu ($p < 0.05$).

4.1.2. Ortalama Arter Basıncı

Ortalama arter basınç (OAB) değerleri açısından gruplar arasında, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Şekil 8).



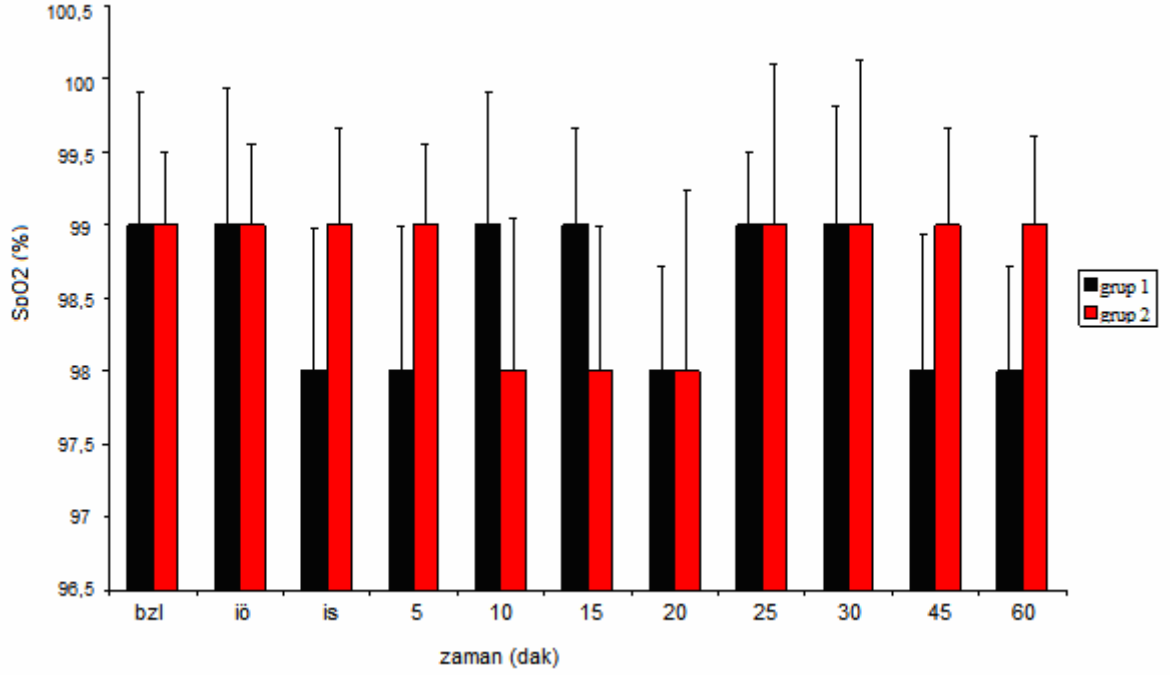
bz1: bazal değerler, iö: İndüksiyon öncesi, is: İndüksiyon sonrası

Şekil 8. Grupların ortalama arter basınçları (OAB).

Grup 1’de tekrarlı varyans analizi testi ile 60. dakikaya kadar ortalama arter basınç takibi yapıldı. Anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Grup 2’de tekrarlı varyans analizi testi ile 60. dakikaya kadar ortalama arter basınç takibi yapıldı. Zamana bağlı anlamlı düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$).

4.2. TRANSDERMAL OKSİJEN SATURASYONU

Oksijen saturasyon (SpO_2) değerleri bakımından gruplar arasında karşılaştırma yapıldığı zaman istatistiksel bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$) (Şekil 9).



bzl: bazal değerler, iö: İndüksiyon öncesi, is: İndüksiyon sonrası

Şekil 9. Grupların transdermal oksijen saturasyonları (SpO_2)

Grup 1’de tekrarlı varyans analizi testi ile 60. dakikaya kadar transdermal oksijen saturasyonu (SpO_2) takibi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Grup 2’de tekrarlı varyans analizi testi ile 60. dakikaya kadar transdermal oksijen saturasyonu (SpO_2) takibi yapıldı. 20. dakikaya kadar anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p < 0.05$). Daha sonra başlangıçtaki seviyeye kadar arttığı görüldü.

4.3. ENDTİDAL KARBONDİOKSİT

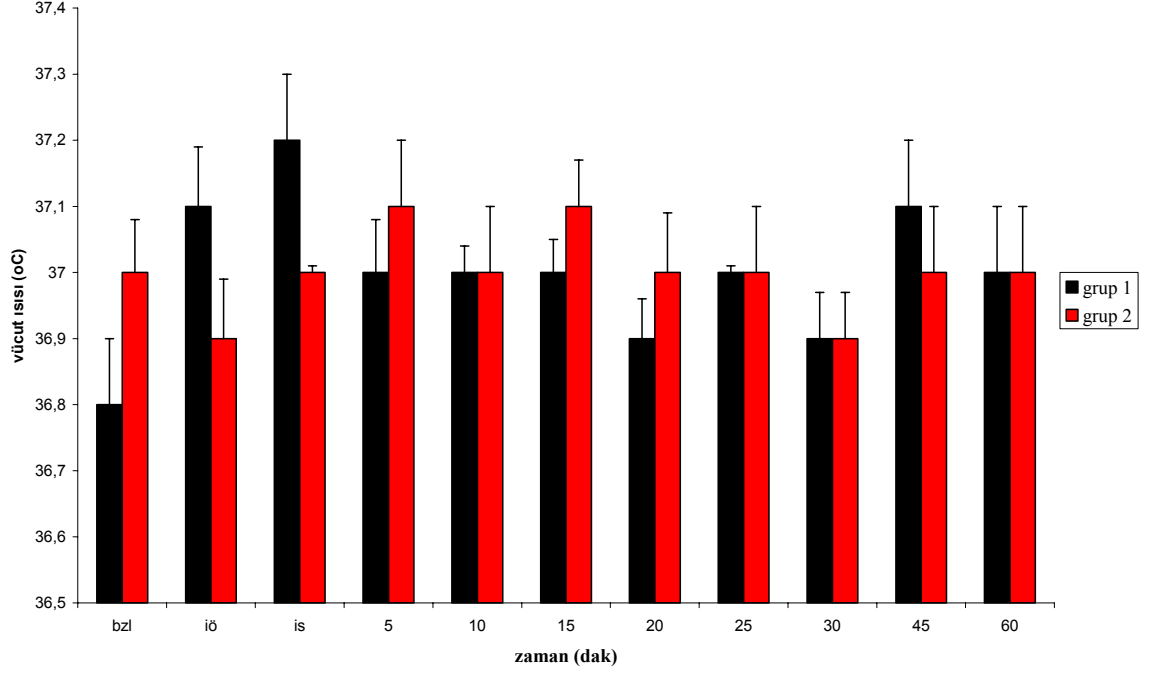
Endtidal karbondioksit ($ETCO_2$) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo III).

Tablo III. Grupların $ETCO_2$ değerleri (Ort \pm SS).

$ETCO_2$ (mmHg)	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)
İÖ	32 \pm 1,8	32 \pm 1,9
İS	33 \pm 1,8	33 \pm 1,9
5	33 \pm 1,7	33 \pm 3,0
10	32 \pm 2,4	32 \pm 2,5
15	32 \pm 2,7	33 \pm 1,6
20	31 \pm 2,3	31 \pm 2,4
25	32 \pm 2,3	31 \pm 2,4
30	31 \pm 2,0	31 \pm 2,5
45	31 \pm 1,8	31 \pm 2,6
60	32 \pm 1,71	31 \pm 1,8

4.4. VÜCUT ISISI

Gruplar arasında, aksiller vücut ısı değerleri bakımından istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 10).



bzl: bazal değerler, iö: İndüksiyon öncesi, is: İndüksiyon sonrası

Şekil 10. Grupların vücut ısısı (°C) değerleri

4.5. HEMOGLOBİN (Hb), HEMOTOKRİT (Htc) VE PLATELET (PLT) DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.5.1. Hemoglobin Değerleri

Hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup 1’de hemoglobin (Hb) değerlerinde; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Hemoglobin değerlerinde operasyon başından itibaren düşme gözlendi. Grup 2’de preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemler arasında Hb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Hemoglobin (gr/dl)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	14 ± 1,35*	14 ± 1,39*
İntraoperatif	14 ± 1,13*	14 ± 1,25*
Postoperatif	13 ± 1,06*	14 ± 1,33*

* $p<0.05$ Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında

4.5.2. Hematokrit Değerleri

Hematokrit değerleri açısından gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmelerde grup 1’de hematokrit (Htc) değerlerinde; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Hematokrit değerlerinde operasyon başından itibaren düşme gözlendi. Grup 2’de preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemler arasında Htc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$) (Tablo V).

Tablo V. Hematokrit (%)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	39 ± 3,89*	40 ± 3,72*
İntraoperatif	39 ± 3,58*	40 ± 3,75*
Postoperatif	38 ± 3,65*	39 ± 3,77*

* $p < 0.05$ Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında

4.5.3. Platelet Sayıları

Platelet değerleri açısından gruplar arasında, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Grup içi karşılaştırmada grup 1’de platelet sayısında preoperatif dönemle karşılaştırıldığında intraoperatif ve postoperatif dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlemlendi ($p < 0.05$). Grup 2’de platelet sayıları preoperatif dönem ile postoperatif dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo VI).

Tablo VI. Platelet ($\times 1000/\text{mm}^3$) sayıları

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	266 ± 36,12*	282 ± 47,12*
İntraoperatif	258 ± 36,29*	270 ± 46,73
Postoperatif	254 ± 34,23*	270 ± 45,11*

* $p < 0.05$ Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında

4.6. KOAGÜLASYON VE KANAMA PROFİLİ

4.6.1. Protrombin Zamanı (PT)

Gruplar arasında protrombin zamanları açısından, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup 1’de intraoperatif dönem ile postoperatif dönemde ölçülen PT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Preoperatif ile postoperatif dönemde ölçülen PT değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup 2’de preoperatif dönem ile postoperatif dönemde ve intraoperatif ile postoperatif dönemlerde ölçülen PT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII. Protrombin zamanı (sn)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	14 ± 0,96 (11,6 – 15,8)	14 ± 1,04*(11,9–15,6)
İntraoperatif	14 ± 0,94* (12,2–16,7)	14 ± 1,01* (12–15,8)
Postoperatif	14 ± 1,02* (12- 16,8)	14 ± 0,93* (12,2–16,2)

* $p<0.05$ Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında

4.6.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Gruplar arasında aPTT açısından, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Grup 1’de preoperatif ile postoperatif dönem ve intraoperatif ile postoperatif dönemler arasında ölçülen aPPT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). Grup 2’de preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde ölçülen aPPT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	27 ± 2,47* (23-32,8)	28 ± 1,90 (23,4 – 30,8)
İntraoperatif	27 ± 2,67* (23,1 -33)	28 ± 2,29 (22,9 -32,4)
Postoperatif	27 ± 2,59* (23,3 -33,2)	28 ± 2,06 (24,9 – 33,2)

* $p < 0.05$ Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında

4.6.3. Kanama Zamanı

Gruplar arası ve grup içi kanama zamanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX. Kanama zamanı (sn)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	69 ± 5,22 (59 -76)	68 ± 6,18 (55 - 76)
İntraoperatif	68 ± 6,10 (55 -78)	67 ± 7,10 (55 -76)
Postoperatif	69 ± 5,73 (56 -75)	68 ± 7,35 (54 – 78)

4.6.4. Pıhtılaşma Zamanı

Gruplar arasında pıhtılaşma süreleri açısından, anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Grup 1’de pıhtılaşma zamanları bakımından intraoperatif dönem ile postoperatif dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Preoperatif dönem değerleri ile postoperatif dönem değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup 2’de preoperatif ile intraoperatif dönemler arasında ve intraoperatif ile postoperatif dönemlerde pıhtılaşma zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Grupların pıhtılaşma zaman değerleri (sn)

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)
Preoperatif	120 ± 9,96 (100 – 140)	119 ± 10,90* (100 – 142)
İntraoperatif	119 ± 8,68 *(102 – 140)	116 ± 9,66* (100 – 138)
Postoperatif	121 ± 9,65* (100 – 140)	118 ± 8,69* (104 – 135)

* $p < 0.05$ Preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Anestezik ajanların kanama ve pıhtılaşma sistemi üzerine etkileri değişken olabilmektedir. Kanamaya eğilimi olan hastaların anestezisinde, hangi anestezik ilaçların güvenle kullanılabileceği konusu halen tartışmalıdır. Çalışmamızın amacı, inhalasyon anestezik ajanlarından desfluran ve isofluranın; kanama ve pıhtılaşma sistemi üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Genel anestezi; vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum genel anestezik etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inisi bir depresyonun sonucudur. Bilinç kaybı ve reflekslerin baskılanması yanında kas gevşemesi de genel anestezinin önemli bir komponenti olup üçü birlikte genel anestezinin triadını oluşturmaktadır (1).

Genel anestezik maddeler hastaya, sıklıkla gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da intravenöz enjeksiyonla verilir. Genel anestezi uygulamalarında en yaygın kullanılan yöntem; bir intravenöz ajanla hızlı indüksiyon sağlayıp daha sonra inhalasyon ajanına geçmektir. Bu amaçla en çok kullanılan ilaçlar propofol, barbitüratlar olup daha az sıklıkla da etomidat ve ketamindir. Anestezi idame aşamasında günümüzde sık kullanılan inhalasyon ajanları; izofluran, sevofluran ve desflurandır. Bu anestezik ajanların vücuttaki sistemler üzerine etkileri değişken olmaktadır. Anestezik ajanların dolaşım sistemine etkileri konusunda araştırmalar devam etmektedir (1,2).

Dolaşım sisteminin en önemli komponenti hemostaz olarak karşımıza çıkmaktadır. Hemostaz, kan kaybının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bir damar zedelendiğinde çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar; damar spazmı gelişimi, trombosit tıkaçı oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu pıhtı oluşumudur. Normal hemostaz sıvı kan akımı ve damarsal yapının bütünlüğünü idame ettiren prokoagulan ve antikoagulan faktörler arasındaki fizyolojik dengedir. Sağlıklı kişilerde tüm bu olaylar süreklilik içinde ve dengeli bir biçimde gelişir. Bu süreçlerden biri veya daha fazlası doğuştan veya edinsel bir anormallik nedeniyle bozulduğunda hemostazda bozulma ve anormal kanamalarla sonuçlanır (6,39,40).

Hemostaz mekanizmasının herhangi bir basamağında meydana gelebilecek bir aksaklık durumunda hastaların cerrahi operasyonlarında kanamaya eğilim artar (6).

Desfluran klinik kullanıma son yıllarda giren inhalasyon anesteziğidir. Kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşük olduğundan hızlı induksiyon, yağda eriyebilirliği düşük olduğu için de çabuk derlenme sağlar. Genel anestezi uygulamasında sık kullanılan bir ajan olması itibarıyla bu ajanın hemostaz üzerine etkisi halen araştırma konusudur. Oysa anestezi kliniklerinde yine sık kullanılan bir ajan olan izofluranın hemostaz üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmalarda tablo daha netliğe kavuşmuştur. Bu ajanla ilgili genel olarak hemostaz sistemi üzerine herhangi bir negatif etkisinin olmadığı kanaatine varılmıştır(17,18) .

Çalışmamızda anestezi induksiyonu için propofol tercih edildi. Propofol ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda propofolün sürekli infüzyon şeklinde kullanılmasının platelet agregasyonunu inhibe ederek kanamaya eğilimi arttırdığı, ama sadece anestezi induksiyonunda kullanılan dozlarının platelet agregasyonunu etkilemediği belirtilmektedir (42).

Mendez ve ark. yaptığı çalışmada propofolü infüzyon şeklinde kullanmışlar ve platelet agregasyonunun inhibe ettiğini görmüşlerdir. Yine Law ve ark. target kontrollü propofol infüzyonunda $2-5\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonunun platelet agregasyonunu inhibe ederek kanamaya eğilimi arttırdığı sonucuna varmışlardır (43, 44).

Gries ve ark. vasküler cerrahi geçiren hastalarda etomidat ve tiopentalin platelet fonksiyonları üzerine etkilerini araştırmışlar, sonuç olarak *invitro* ve *invivo* şartlarda etomidatın ve daha düşük oranda da tiopentalin platelet agregasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır (44).

Remifentanil kısa etkili narkotik ajan olup anestezi induksiyon ve idamesinde kullanılmaktadır. Remifentanil, tekrarlanan bolus dozlar veya uzayan infüzyonları takiben ilaç birikiminin olmayışı, katekolaminlerde minimal yükselme, mükemmel bir kardiyak stabilite sağlaması, kısa etki süreli olması nedeni ile erken ekstübasyon ve derlenme sağlamaktadır (36, 37).

Opioidlerin platelet agregasyonu etkilemediği Sibylle A. Kozek tarafından belirtilmiştir (46).

Çalışmamızda operasyon boyunca hastaların sıvı gereksinimi kristalloidlerle sağlandı. Kolloidler kullanılmadı. Kolloidlerin özellikle büyük molekül ağırlıklı olanların platelet agregasyonunu inhibe ettiği Koltka ve ark. tarafından belirtilmektedir (47).

Dilüsyonel olarak trombosit azalımı durumunda belli bir süre sonra dalak ve akciğerlerde sekestre olmuş trombositler dolaşıma salındığı gibi kemik iliğinden de dolaşıma trombositler salınır.

Platelet agregasyonunu etkileyen önemli parametrelerden birisi de hipotermidir. Bilindiği gibi hipotermi vücut ısısının 35°C'nin altına düşmesidir. Hipotermi koagülasyon sisteminde aktivitede azalmaya yol açar. Koagülasyon faktörlerinin sentezini yavaşlatır, fibrinolizisi artırır ve trombosit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. İntraoperatif dönemde gelişebilecek istenmeyen hipotermi olasılığına karşı çalışmamızda aksiler ısı monitörizasyonu yapıldı. Çalışma gruplarında vücut ısı değerleri normotermik düzeyde tutuldu (47).

Yapılan çalışmalarda inhalasyon anestezi ajanları olan sevofluran ve halotanın platelet agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve kanamaya eğilimli olan hastalarda tercih edilmemeleri gerektiği vurgulanmıştır. Kliniğimizde sık kullanılan diğer bir inhalasyon anestezi ajanı olan izofluranın platelet agregasyonunu inhibe ettiğini gösteren yayınlar olsa da yapılan çalışmaların büyük kısmında platelet agregasyonuna herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir (3, 46).

Desfluran ve izofluranın platelet agregasyonuna etkisini kanama zamanına bakarak değerlendirmeye çalıştık. Bu iki inhalasyon ajanının koagülasyon sistemi üzerine etkisi ise PT ve aPTT testleri ile değerlendirildi.

PT ve aPTT için kan örnekleri kapalı sistem yolu ile vakumlu tüplere alındı. Böylece evaporasyon yolu ile anestezi ajanların kandan uzaklaşması önlenmiştir.

İzofluran grubunda PT değeri açısından preoperatif dönemle postoperatif dönem arasında anlamlı fark bulunmadı. Desfluran grubunda preoperatif dönem ile postoperatif dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu artışın nasıl meydana geldiği, desfluranın ekstrensik sisteminin hangi basamağını etkilediğinin gösterilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

aPTT intrinsik sistemi değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Desfluran grubunda preoperatif, intraoperatif, postoperatif dönemlerde bakılan aPTT değerleri arasında bir fark bulunmadı. İzofluran grubunda ise preoperatif ve postoperatif aPTT değerleri arasında anlamlı bir artış bulundu. Doğan ve ark. yaptıkları çalışmada izofluran, sevofluran ve propofol sürekli infüzyonunun platelet agregasyonu ve koagülasyon sistemi üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak izofluran grubunda koagülasyon

sisteminin ve platelet agregasyonunun etkilenmediği buna karşılık sevofluran ve propofolün platelet agregasyonunu inhibe ettiği sonucuna varmışlardır (3).

Bizim sonuçlarımıza göre izofluranın intrensik pıhtılaşma sistemine hangi basamakta etki ettiğinin bulunması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Niccolai ve ark. yaptığı çalışmada propofolün koagülasyon sistemine etkileri PT aPTT değerleri ile değerlendirilmiş, propofolün koagülasyon sistemi üzerine etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (48).

Bu çalışmada platelet agregasyonunun değerlendirilmesi için kanama zamanına bakıldı. Hem izofluran grubunda hem de desfluran grubunda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemler arasında fark bulunmadı. Her iki grupta kanama zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişme bulunmadı.

Doğan ve ark. yaptıkları çalışmada izofluran, sevofluranın platelet agregasyonuna etkilerini araştırmışlar, sonuç olarak izofluran grubunda kanama zamanının değişmediği buna karşılık sevofluran grubunda platelet agregasyonunun inhibe olduğunu buna bağlı olarak kanama zamanının uzadığını bulmuşlardır (3).

Çalışmamızda pıhtılaşma zamanı izofluran ve desfluran grubunda preoperatif ve postoperatif dönemlerde değişmediği bulundu.

Hastaların preoperatif dönemde bakılan hemoglobin ve hematokrit değerleri intraoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı düşme gösterdi. Bu düşüş hastalara intraoperatif dönemde verilen sıvı volümüne bağlandı.

Hastaların kan örneklerinde bakılan trombosit sayılarında hem izofluran grubunda hem de desfluran grubunda preoperatif dönem ile postoperatif dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. Trombosit sayılarındaki bu düşüş hastalara intraoperatif dönemde verilen kristaloid sıvı volümüne bağlandı. Desfluran grubu ile izofluran grupları arasında ise fark bulunmadı.

İzofluran ile yapılan *invivo* çalışmalarda nitrik oksit ile kombine %1–2 MAC'tan uygulanan izofluranın platelet agregasyonunu azalttığı tersine diğer çalışmalarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde herhangi olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. İzofluranın genel anestezi uygulamalarında kanama eğilimi olan hastalarda güvenle kullanılabilir bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir. Desfluran klinik kullanıma yeni girmiş bir ajan olduğunda yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Çalışmamızda desfluranın kanama, pıhtılaşma sistemi üzerine etkilerinin minimal düzeyde olduğu gözlemlendi.

Dolayısıyla kanama eğilimi olan hastalarda desfluranın da izofluran gibi güvenle kullanılacak bir anestezi ajan olduğu kanaatindeyiz (45, 49, 50).

6. SONUÇ

Çalışmamızda kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı değerlerine bakılarak desfluranın kanama ve pıhtılaşma sistemi üzerine etkileri izofluran ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Kanamaya eğilimi olan hastalarda desfluranın, izofluran kadar güvenle kullanılabilir bir ajan olduğu kanaatine varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 56.
2. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al.: Clinical Anesthesiology. 3 ed The McGraw-Hill Companies,Inc., Los Angeles, 2002, 127.
3. Doğan İ.V., Ovalı E., Eti Z et.al.,The In Vitro effects of Isoflurane, Sevoflurane and Propofol on Platelet Aggregation. Anesth Analg 1999, 88: 432–6
4. Law N.L., Irwin M.G.,Comparison of coagulation and blood loss during anaesthesia with inhaled isoflurane or intravenous propofol. British Journal of Anaesthesia 86(1): 94–8 2001
5. Dordoni P.L., Frassanito L., Proietti R., In vivo and in vitro effects of different anaesthetics on platelet function. British Journal of Haematology,. 2004, 125, 79–82
6. Çavuşoğlu H.,ed.Tıbbi Fizyoloji. 9.ed. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. 1996, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.: İstanbul. 463
7. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 79.
8. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al.: Clinical Anesthesiology. 3 ed The McGraw-Hill Companies,Inc., Los Angeles, 2002, 127.
9. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 63.
10. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 83.
11. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 84.
12. Duthie, D.J., Co-induction of anaesthesia: the cardiac patient. Eur J Anaesthesiol Suppl, 1995. 12: p. 21–4.
13. Driver, I.K., et al., Midazolam co-induction and laryngeal mask insertion. Anaesthesia, 1996. 51 (8): p. 782–4.
14. Jones, N.A., S. Elliott, and J. Knight, A comparison between midazolam co-induction and propofol pre-dosing for the induction of anaesthesia in the elderly. Anaesthesia, 2002. 57(7): p. 649–53.
15. Edomwonyi, N.P., et al., A study of co-induction of anaesthesia U.B.T.H. experience. West Afr J Med, 2000. 19 (2): p. 132–6.
16. Eger EI. The clinical use of desflurane, Yale J Biol Med, 1993; 66: 5, 491-500.
17. Eger EI, 2nd. New inhalational agents--desflurane and sevoflurane, Can J Anaesth, 1993; 40: 5 Pt 2, R3–8.

18. New inhaled anesthetics, *Anesthesiology*, 1994; 80: 4, 906–922.
19. Eger EI, 2nd, Johnson BH, Ferrell LD. Comparison of the toxicity of I-653 and isoflurane in rats: a test of the effect of repeated anesthesia and use of dry soda lime, *Anesth Analg*, 1987; 66: 12, 1230–3
20. Patel SS, Goa KL. Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia, *Drugs*, 1995; 50: 4, 742–767.
21. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol, *Clin Pharmacokinet*, 1989; 17: 5, 308–326.
22. Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, et al.: *Anestezi Güncel Konular. Fast-Tracking*. 2002, 417.
23. Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, et al. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary arter surgery, *Anesthesiology*, 1991; 75: 5, 776-781.
24. Elar Z: *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3 ed. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. p.İstanbul, 1997; 128–138.
25. Kayhan Z: *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 270–291.
26. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al.: *Clinical Anesthesiology*. 3 ed The McGraw-Hill Companies,Inc., Los Angeles, 2002, 435-459.
27. O'Keeffe NJ, Healy TE. The role of new anesthetic agents, *Pharmacol Ther*, 1999; 84: 3, 233–248.
28. Kayhan Z: *Klinik Anestezi*. Logos Yayıncılık Tic. Aş. Ankara, 1997, 78.
29. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al.: *Clinical Anesthesiology*. 3 ed The McGraw-Hill Companies,Inc., Los Angeles, 2002, 143.
30. Aun CS. New i.v. agents, *Br J Anaesth*, 1999; 83: 1, 29–41.
31. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia, *Anesthesiology*, 1988; 69: 3, 348-356.
32. Smith I, White PF, Nathanson M, et al. Propofol. An update on its clinical use, *Anesthesiology*, 1994; 81: 4, 1005–1043.
33. Demir S: *Doğum analjezisinde intravenöz hasta kontrollü remifentanil uygulaması*. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi. Adana, Türkiye, 2002.

34. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B), *Anesth Analg*, 1993; 77: 5, 1031–1040.
35. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers, *Anesthesiology*, 1993; 79: 5, 881–892.
36. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, *Anesth Analg*, 1999; 89: 4 Suppl, S7–14.
37. Duthie DJ. Remifentanil and tramadol, *Br J Anaesth*, 1998; 81: 1, 51–57.
38. Burkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid, *Anesth Analg*, 1996; 83: 3, 646–651.
39. Keklikoğlu M, Tuzcu M., *The Merck Manual Tanı-Tedavi el Kitabı. I. Cilt. 16 ed. Hematoloji. 1995, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 1135*
40. Çavuşoğlu H., *Cecil Essentials of Medicine. 5.ed Normal Hemostaz 2002, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 449.*
41. *Klinik biyokimya laboratuvarı el kitabı 2. baskı*
42. Aoki H., Mizobe T., Nozuchi S., Hiramatsu N., In vivo and invitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation, *Anesthesiology* 1998; 88:2, 362-70
43. Mendez D., De La Cruz J. P., Arrebola M.M., et. al., The Effect of Propofol on Interaction of Platelets with Leucocytes and Erythrocytes in Surgical Patients, *Anesth Analg* 2003; 96:713-9
44. Law N.L., Irwin M.G., Man J. S. F. Comparison of coagulation and blood loss during anaesthesia with inhaled isoflurane or intravenous propofol. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 86;1: 94–8
45. Gries A., Weis S., Herr A. Et.al., Etomidate and thiopental inhibit platelet function in patients undergoing infrainguinal vascular surgery, *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 449–457
46. Sibylle A. Kozek-Langenecker, *The Effects of Drugs Used in Anaesthesia on Platelet Membrane Receptors and on Platelet Function Current Drug Targets*, 2002, 3, 247–258
47. Koltka K., *Masif Transfüzyon, Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2005; 3: 47–54*

48. Niccolai I., Barontini L., Lavacchi L. Et.al., Long-term sedation with propofol in ICU: hemocoagulation problems. *Minerva Anesthesiol.* 1992;58:6, 375–9
49. Fauss, B.; Meadows, J.; Bruni, C. and Qureshi, G. *Anesth. Analg* 1986, 65, 1170–1174.
50. Fröhlich, D.; Rothe, G.; Schmitz, G. and Hansen, E. (1998) *Eur. J. Anaesth.*, 15, 641-648.

