

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**FARKLI BASINÇ VE SÜRELERDE UYGULANAN
KARBONDİOKSİT İNSUFLASYONUNUN
TROMBOTİK FAKTÖRLER ÜZERİNE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET CELAL ŞEN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZAFER TÜRKYILMAZ**

**ANKARA
MAYIS 2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. A. Can BAŞAKLAR'a,

Bana ve diğer tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, cerrahi sanatını sabır ve özveriyle öğreten, tecrübelerinden en iyi şekilde faydalanmamız için ellerinden gelen tüm gayreti sarfeden hocalarım; Prof. Dr. Kaan SÖNMEZ'e, Prof. Dr. Billur DEMİROĞULLARI'na, Prof. Dr. Ramazan KARABULUT'a, Doç. Dr. İ. Onur ÖZEN'e,

Eğitimim ve tezimi hazırlama sürecimde, katkılarını ve desteğini esirgemeyen; heyecanını, azmini ve bilimselliğini örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Zafer TÜRKYILMAZ'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum kliniğimizden emekli olan Prof. Dr. Nuri KALE'ye,

Üzerimde büyük emekleri olan ağabeylerim Op. Dr. Alparslan KAPISIZ'a, Op. Dr. Emrah ALTUĞ'a ve kardeşim Op. Dr. Bilge CAN'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarım, kliniğimiz hemşireleri ve personeline,

Tez çalışmama katkılarından dolayı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Türkiz GÜRSEL'e ve Prof. Dr. İdil YENİCESU'ya,

Doktorluk mesleğini bana sevdiren ve beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olduklarını bildiğim annem Dr. Melek Evin ŞEN'e, babam Op. Dr. Naci ŞEN'e ve canım ablama,

Mesleğimin getirdiği zorluklarda ve hayatın her alanında bana verdiği destek ve yardımlarından dolayı sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Mehmet Celal ŞEN

KISALTMALAR

İAB: İntraabdominal Basınç

CO₂:Karbondioksit

NO: Nitrik Oksit

CVP: Santral Venöz Basınç

DVT: Derin Ven Trombozu

VTE: Venöz Tromboemboli

vWF: Von Willebrand Faktörü

AT III: Antitrombin III

TF: Doku Faktörü

TFPI: Doku Faktörü Yolu İnhibitörü

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

VKİ: Vena Cava İnferior

O₂: Oksijen

TGF: Dönüştürücü Büyüme Faktörü

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

LC: Laparoskopik Kolesistektomi

Ort: Ortalama

Std: Standart

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Laparoskopik Cerrahi.....	3
2.1.1. Laparoskopinin Tarihçesi.....	3
2.1.1.1. Çocuklarda Laparoskopi Tarihçesi.....	6
2.1.2. Laparoskopik Ekipman ve Aletler.....	7
2.1.3. Laparoskopinin Çocuk Cerrahisinde Yeri.....	8
2.1.4. Laparoskopik Cerrahinin Avantajları.....	8
2.1.5. Laparoskopi Tekniği ve Pnömomperiton.....	8
2.1.6. Pnömomperitonun Fizyolojik etkileri.....	12
2.1.6.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	12
2.1.6.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	13
2.1.6.3. Splanchnik ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri	15
2.1.6.4. İskemi Reperfüzyon Hasarı Oluşumuna Etkileri.....	16
2.2. Hemostaz Mekanizmaları.....	17
2.2.1. Hemostazın Aşamaları.....	17
2.2.1.1. Vazokonstriksiyon.....	18
2.2.1.2. Trombosit Adezyonu ve Agregasyonu.....	18

2.2.1.3. Pıhtılaşma Faktörlerinin Aktivasyonu ve Pıhtı Oluşumu.....	20
2.2.1.4. Fibrin Oluşumu.....	26
2.2.1.5. Pıhtı Oluşumunun Düzenlenmesi.....	27
2.2.1.6. Fibrinolizis Mekanizması.....	29
2.3. Trombüs ve Tromboemboli.....	31
2.3.1. Trombüs Oluşumu ve Yapısı.....	31
2.3.2. Trombüs ve Plazminojen Sistemi.....	32
2.3.3. Laparoskopi ve Tromboz Riski.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Gruplandırma.....	34
3.2. Deneyin Yapılışı.....	34
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	56
7. KAYNAKLAR.....	V
8. ÖZET.....	XII
9. SUMMARY.....	XIV
10. TABLOLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER DİZİNİ.....	XVI
11. ÖZGEÇMİŞ.....	XVIII

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Geçtiğimiz yüzyıldan bu yana büyük gelişme gösteren ve günümüzde teknolojiye ilerlemeler neticesinde robotik tele-cerrahi noktasına gelen laparoskopi bugün birçok konvansiyonel tekniğin yerini almıştır [8]. Büyük bir laparotomi kesisine gereksinimi ortadan kaldırması, postoperatif hastanede kalış ve iyileşme süreleri ile hastanın günlük aktivitelerine dönüş süresini belirgin olarak kısaltması gibi üstünlükleri nedeniyle büyük ilgi uyandırmaktadır [16]. Çocuklarda ilk kez 1971 yılında uygulanan laparoskopi, ülkemizde 1991 yılından sonra yaygınlaşmış ve birçok Çocuk Cerrahisi merkezinde uygulanır olmuştur [5,9].

Laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda venöz tromboemboli (VTE)'ye bağlı komplikasyonların artması nedeniyle birçok deneysel ve klinik araştırma yapılmış, çalışmalar özellikle pnömoperiton (PP) üzerine yoğunlaşmıştır. Laparoskopik cerrahi sırasında yeterli görüş alanı sağlamak amacıyla periton boşluğuna en sık verilen gaz karbondioksit (CO₂)'tir. PP'un sonucu artan intraabdominal basıncın (İAB), peritoneal CO₂ emiliminin ve hastanın operasyon esnasındaki pozisyonunun bazı hemodinamik değişikliklere neden olduğu saptanmıştır [23]. Sistemik vasküler rezistans, CVP ve intratorasik basınçta artış oluşurken; renal, portal kan akımında ve akciğer kompliyansında azalma ortaya çıkmaktadır. İAB artışının solunum fonksiyonları üzerine yarattığı olumsuzluklar ile birlikte CO₂'in peritoneal yüzeyden emilmesi sonucunda belirgin hiperkapni ve asidoz oluşabilmektedir. Azalan splanknik dolaşımın desuflasyon sonrasında

düzelmesiyle laparoskopik cerrahi bir çeşit iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmaktadır [27].

Farklı basınçlar kullanılarak yapılan laparoskopik çalışmalar, ameliyat sonrası dönemdeki metabolik, immün ve oksidatif stres cevabında bozulmaya neden olan hemodinamik değişikliklerin, basınç yüksekliği ile doğru orantılı olduğunu göstermiştir [27,41]. Bu çalışmada düşük ve yüksek İAB değerlerinin farklı sürelerde uygulanmasının pıhtılaşma faktörleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 LAPAROSKOPIK CERRAHİ

2.1.1 Laparoskopinin Tarihçesi

Tüpler medeniyetin erken dönemlerinden itibaren tıp tarihinde kullanılmıştır. Önceleri tüpler, değişik uygarlıklar tarafından lavman aracı olarak, daha sonra ise hastaların beslenmesi amacıyla kullanılmıştır. Daha sonraları ise hekimler, hastalıklar hakkında bilgilerini geliştirmek için hastaların vücutlarını intralüminal ve ekstralüminal olarak incelemeye teşebbüs etmişlerdir. Mezopotamya ve Antik Yunan gibi birçok medeniyet, insan vücut boşluklarını görebilmek için spatulalar ve spekulumlar gibi değişik enstrümanlar denemiştir [1,2]. Tarihte ilk tarif edilen endoskopik inceleme Hipokrat'ın yönettiği Kos okullarında, günümüzde de kullandığımız rektal spekulumdur. Pompeii Harabeleri'nde de bulunan benzer spekulumlar, vajen ve serviksi, rektumu, burun ve kulağın içini görmek, incelemek için kullanılmıştır. Milattan önce 500 yılında Babil'de yazılan bir Yahudi din kitabında kurşundan yapılan ve vajinal spekulum olarak kullanılan bir tüp tariflenmektedir. Cordobalı Abulkasım (980–1037) ve daha sonra Giulio Cesare Aranzi (1530–1589) “doğal ışığın yansıması ya da karanlık odacık” adı verilen bir cihaz yardımıyla daha derin vücut boşluklarını izlenir hale getirmeye çalışmışlardır [2,3].

Medeniyetlerin ilk çağlarında kullanılan aletler 1805'e kadar tamamen ortam ışığının vasıtası ile yapılan incelemelerden ileriye gidememiştir. Modern endoskopi, 1805'de Frankfurt'ta Phillip Bozzini tarafından geliştirilen yansıtıcı

ayna, çift lümenli ventral kanül ve mumdan oluşan, kendisinin “Lichtleiter” adını verdiği aletin kullanılması ile başlamıştır. Bu alet yardımı ile mesane taşları ve neoplazmlar endoskopik yöntemle, indirekt olarak görülebilmıştır [3,5]. 1865’de Desormeaux, karosen bir lamba, bir baca deliği ve bir aynadan oluşan endoskop yardımıyla mesane, uterus ve serviksi incelemiştir. 1867’de Beslov’dan dişhekimi Bruck ilk defa elektrikle aşırı ısıtılan plakalanmış platin telini ışık kaynağı olarak kullanarak hastaların ağız içerisini daha iyi görmeyi başarmış ve bu uygulamada dokuların yanma riskinin mevcut olması sebebiyle bunu engellemek için soğutma amaçlı su ceketini geliştirmiştir [2,3].

Endoskopik cihazlar 1897 yılında Alman ürolog Maximilian Carl-Friedrich Nitze’nin, açık tüp sistemi içine bir teleskop sistemi yerleştirmesi ile devrim niteliğinde değişime uğramıştır. Sistoskop prizmatik bir lens sistemi ve içinde üretral prob bulunan bir kanülden oluşmuştur. Bu sistoskobun kullanılması esnasında termal yaralanmalardan korunmak için işlem sırasında mesane içine buzlu su verilmekte idi [1-5].

Abdominal kaviteyi ilk kez 1901 yılında, Dimitri Oskarovich Ott, St.Petersburg’da baş aynası ve küçük bir spekulumla gözlemlemiştir [1]. Karın boşluğunun boru şeklinde bir aletle incelenmesi fikri aynı yılda, Alman George Kelling’in bir köpeğin iç organlarını görmek için sistoskopu abdominal kaviteye sokmak suretiyle yaptığı çalışma ile ortaya çıkmıştır. Filtre edilmiş oda havası ile PP oluşturarak uygulanan bu tekniğe “celioscopy” adını vermiştir. Hans Christian Jacobaeus 9 yıl sonra (1910) Stokholm’de ilk klinik laparoskopi ve torakoskopiye gerçekleştirmiş ve laparoskopi terimi ilk kez kullanılmıştır. 1921’de Korbsch, PP

oluşturmak için ilk iğneyi, Göetze basınçlı hava veren insüflatörü icat etmiştir. İnsüflasyon amacıyla hava, oksijen, nitrojen ve CO₂ gibi değişik gazlar kullanılmıştır. 1933 yılında Alman cerrah Fervers bilinen ilk terapötik laparoskopiyi gerçekleştirmiştir. Fervers oksijen ile şişirdiği karın boşluğu içinde elektrik akımı kullanarak adhezyolizis yapmıştır. 1938'de Macar fizikçi Veress, günümüzde de kullandığımız, güvenli PP oluşturan iğneyi geliştirmiştir. İAB monitörizasyonu, ışık kaynakları ve optik konusunda gelişmeler 2. Dünya savaşıdan sonraki 10 yıl içerisinde olmuştur. 1952'de Fourestier fiberglas soğuk ışık kaynağını bulmuş ve ışık kaynağının ısısını daha düşük tutarak hastanın potansiyel yanıklardan korunmasını sağlamıştır. 1953'de İngiltere'den Harold Hopkins bir rod lens sistemi geliştirip ve daha net daha keskin bir görüntü elde etmiştir [22].

Laparoskopik enstrümantasyon ve teknikteki gerçek dramatik gelişme 1960'lı yılların ikinci yarısından sonra, University Women's Clinic in Kiel'den Alman jinekolog Kurt Semm'in yaptığı çalışmalar sayesinde olmuştur. Bu yenilikler laparoskopik tedavinin daha iyi uygulanabilmesini sağlamıştır. Pelvioskopi adını verdiği işlem esnasında termokoagulasyon kancalı makas, uterus vakum mobilizatörü, endoloop uygulayıcısı, irrigasyon-aspirasyon, otomatik insüflatör gibi alet ve cihazların gelişmesini sağlamıştır. Semm'in geliştirdiği insüflatör, insüflasyonu geri bildirim mekanizması ile otomatik olarak kontrol edip, karın içi basıncının istenilen düzeyde olmasını sağlamaktaydı [6,7].

1970 ve 1980'de Alman cerrahlar endoskopik teknolojiyi kullanmaya başlamışlardı. 1985'de Erich Mühe ilk laparoskopik safra kesesi operasyonunu

yapmıştır, ardından 1987’de Philippe Mouret ve 1988’de Francois Dubois, Erich Mühe’yi takip etmişlerdir [2,3,4,22]. 1990’ların başında birçok endoskopik ve laparoskopik uygulama cerrahi kliniklerine girmiş, endoskopik cerrahi girişimler cerrahi düşünce içinde yer almış ve kısa zamanda birçok operasyon laparoskopik olarak yapılır hale gelmiştir. Türkiye’de laparoskopik kolesistektomi, ilk olarak 30 Ekim 1990 tarihinde, SSK Okmeydanı Hastanesinde, Prof Dr Ergun GÖNEY’in başında bulunduğu bir ekip tarafından gerçekleştirilmiştir [5].

Günümüzde laparoskopik girişimler tüm konvansiyonel cerrahi ameliyatların yerini alacak düzeye gelmeye başlamıştır. Açık cerrahi ile yapılan tüm operasyonlar laparoskopik yöntemle mümkün olabilmektedir.

2.1.1.1 Çocuklarda Laparoskopi Tarihçesi

Laparoskopi, çocuklarda 1971 yılından sonra kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihte Gans ve Berci bu işlemi güvenilir bir tanı yöntemi olarak tanımlamışlardır. Teknik, önce palpe edilemeyen testislerde, karın ağrılarında, karın travmalarında, hepatobiliyer hastalıklarda ve interseks anomalilerinde tanı aracı olarak kullanılmıştır [9]. Çocuklarda ilk torakoskopi uygulamalarına ait kaynağa 1976 yılında rastlanır. Bu tarihte Rodgers ve Talbert torakoskopiye bazı plevral ve pulmoner lezyonlarda kullanmışlardır. Çocuklarda laparoskopik ve torakoskopik cerrahi uygulamalara ilgi 1991 yılından sonra giderek artmıştır [1]. Bu teknolojinin günümüzde geldiği son nokta robotik cerrahidir. Çocuk cerrahisinde robotik uygulamalar modern dünyada giderek yaygınlaşmaktadır [8].

2.1.2 Laparoskopik Ekipman ve Aletler

Görüntü İşleme Sistemleri:

Laparoskoplar: Çocuklarda genel olarak tercih edilen optikler 4 veya 5 mm'lik 0° veya 30° olan optiklerdir.

Laparoskopik kameralar: Tek veya üç çipli modeller [23].

Monitörler :1-5 adet, standart analog katot-ışın tüplü veya dijital LCD

Gaz İnsüflatör Sistemleri: Yüksek akım hızına sahip (>6-30L/dk), karın içi basıncını sabit tutan dijital sistemler: Çocuklarda yaşa uygun insuflasyon akım değerlerinin kullanılmasında fayda vardır:

< 1yas: 0.3 lt/dakika

>1 yas: 0.5 lt/ dakika

>5 yas: 1 lt/dakika

>10 yas: 2 lt/dakika

Maksimum basınç tüm yaşlar için 12 mm Hg olmalıdır [11].

CO₂ tankları:

Aletler:

Standart laparotomide kullanılan aletler

Laparoskopik 5 mm Bağırsak klempleri, disektör, makas, portegü

Laparoskopik yıkama ve aspirasyon sistemleri (5-10mm)

Elektrokoter veya ultrasonik disektör

Staplerler

Piyes torbaları

Trokar-Port: Teleskopun içinden geçeceği periumbilikal veya cerrahi girişime göre değişik lokalizasyonda yerleştirilen, 1 mm'den 12 mm'ye kadar enstrümanların kullanılabileceği çapta olabilen kılıf (port) ve port kılavuzu (trokar) diye adlandırılan araçlardır [23,24].

Işık kaynağı: En ideali Xenon lambalıdır. Rutin müdahalelerde 175 watt yeterlidir. Mini teleskop kullanılıyorsa 300 watt önerilir [10,11].

2.1.3 Laparoskopinin Çocuk Cerrahisinde Yeri

Ülkemizde son 15 yıldır uygulanan pediatrik laparoskopik işlemler, erken dönemde sınırlı sayıdaki çocuk cerrahisi merkezinde yapılmaktayken; son yıllarda gerek laparoskopi yapan çocuk cerrahisi merkezi sayısı, gerekse yapılan cerrahi işlem çeşitliliği artış göstermektedir [1,12]. Çocuklarda yapılabilen laparoskopik cerrahi işlemler aşağıda belirtilmiştir (Tablo 1);

2.1.4 Laparoskopik Cerrahinin Avantajları

Laparoskopik cerrahinin konvansiyonel cerrahiye birçok üstünlüğü bulunmaktadır. Kozmetik yara, daha az ağrı ve günlük aktiviteye hızlı dönüş söz konusudur. Kısa hospitalizasyon süresi sonucunda hastane ve yara enfeksiyonu oranları düşüktür [18,25].

2.1.5 Laparoskopi Tekniği ve Pnömooperiton

Laparoskopik cerrahide uygulanacak işlem ne olursa olsun; yeterli görüş alanı oluşturulmalıdır. Bunun için geliştirilen iki yöntem mevcuttur [13,14,24]:

1-Gazsız karın duvarı asma tekniği

2-Pnömooperiton oluşturulması

Tablo 1: Çocuklarda laparoskopik yapılabilen cerrahi işlemler

▪ Karın ağrısında tanısal amaçlı	▪ Karaciger biyopsisi	▪ Pull-through ameliyatları
▪ Apendektomi	▪ Splenopeksi	▪ Barsak rezeksiyon ve anastomozu
▪ İnguinal herni onarımı	▪ Splenektomi	▪ Nefrektomi
▪ Palpe edilemeyen testis eksplorasyonu	▪ Adeziolizis	▪ Jinekolojik laparoskopi (ooforektomi, over kisti, torsiyon v.b.)
	▪ Sürenal kitle eksizyonları	
▪ Piloromyotomi	▪ Periton dializ kateteri takılması	▪ Varikoselektomi
▪ Gastrostomi tüpü takılması	▪ Ventriküloperitoneal sant takılması	▪ Piyeloplasti
▪ Kolesistektomi	▪ Meckel divertikülü eksizyonu	▪ Üreteroneosistostomi
▪ Koledok eksplorasyonu	▪ İnvaginasyon tanı ve tedavisi	▪ Böbrek biyopsisi
▪ Kolonjiyografi	▪ Malrotasyon düzeltilmesi	▪ Fundoplikasyon
▪ Torakoskopik (özefagus atrezisi, ampiyem tedavisi, dekortikasyon, mediasten kitleleri, biyopsiler)		

PP oluşturulması için yaygın olarak uygulanan yöntemde, umbilikusa ya da umbilikus inferioruna yapılan küçük bir insizyondan Veress iğnesi karın boşluğuna yerleştirilip gaz insufle edilir. Veress iğnesi ayrıca umbilikus ile

simfizis pubis arası mesafenin ortasından, median hatta umbilikus superiorundan, rektus kası lateral sınırları boyunca, McBurney noktası ve solda simetriğinden ve sol arkus kostanın iki parmak altından da yerleştirilebilir. Kapalı yöntemle karına girmeyi tehlikeli bulan cerrahlar, karına ilk giriş esnasında açık giriş (mini laparotomi) yöntemini tercih etmektedirler. Açık yöntem, güvenli giriş sağlamasına rağmen trokar etrafından çok fazla miktarda gaz kaçığına neden olabilmektedir. Bunu önlemek amacıyla endüstri tarafından iki değişik kanül geliştirilmiştir. Bunlar “Hasson kanülü” (Ethicon Sommerville, NJ) ve “Balon kanül” (USSC, Norwalk, CT) ‘dür. Bu iki modelin de amacı karın duvarına daha iyi sabitlenebilme, gaz kaçığının minimal düzeye indirilmesi ve trokarın sabit bir pozisyonda kalmasının sağlanmasıdır [23,10].

PP oluşturmak için kullanılacak ideal gaz; renksiz, fizyolojik olarak inert, elektrokoter kullanımında patlamaya yol açmayan, dokudaki eriyebilirliği düşük, kandaki çözünabilirliği yüksek, gaz embolisine en az neden olan, toksik olmayan ve ucuz olmalıdır [23]. PP oluşturmak için geçmişte birçok gaz (oksijen, CO₂, oda havası, helyum, nitroz oksit, argon) kullanılmıştır. Çoğu, kanda az çözünmesi, peritondan yetersiz emilmesi veya yanıcı olması nedeniyle bugün terk edilmiştir (Tablo 2).

Laparoskopide en sık kullanılan gaz CO₂’dir [16]. Bunun nedeni CO₂’in yanıcı olmaması, renksiz oluşu ve düşük maliyetidir. Ayrıca su içinde kolayca eriyebilmektedir. Bu sayede dokular tarafından hızlı bir şekilde emilir ve ameliyat sonrası dönemde gaz retansiyonuna neden olmaz. Laparoskopide CO₂ gazına alternatif olarak peritoneal irritasyon etkisinin az olması ve hiperkapniye yol

Tablo 2: Pnömoreperiton oluşturmada kullanılan gazlar

	CO ₂	NO	Hava	Argon	Helyum	O ₂
İnert	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
Yanıcı	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Suda Çözünme	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Peritoneal Emilim	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet

açmaması nedeniyle nitrik oksit (NO) kullanılabilir. NO kullanımını kısıtlayan en önemli faktör patlayıcı tutuşmalara yol açabilmesidir. Bu yüzden en önemli kullanım alanı kısa süreli ve koter kullanılmayan tanısal girişimlerdir [15].

2.1.6 Pnömoreperitonun Fizyolojik Etkileri

Klasik açık cerrahi kadar olmasa da laparoskopik cerrahi işlemler de VTE riski taşımaktadır [26]. Uygulanan PP'a bağlı İAB artışının VTE üzerine olan etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır [23]. Bu basınç artışı sonucu venöz dönüş azalır, intraabdominal organ perfüzyonlarının azalmasıyla iskemi gelişir ve endotel hasarı oluşur. Endotel hasarının koagülasyon mekanizmalarını devreye sokmasıyla Virchow Triadı tamamlanmış olur:

- 1- Venöz Staz
- 2- Endotel Hasarı
- 3- Hiperkoagülabilite

2.1.6.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

PP, kardiyovasküler sistemi, İAB'nin fiziksel etkisi ve hiperkarbinin kimyasal etkisi olmak üzere iki şekilde etkiler [16]. Ancak, hiperkarbinin oluşturduğu değişiklikler, artmış İAB'nin mekanik etkileriyle karşılaştırıldığında daha azdır. İAB'deki artışın oluşturduğu hemodinamik değişiklikler birkaç faktöre bağlıdır [15]. Bunlar;

a) İntraabdominal basınç düzeyi

Artan gaz basıncının vena cava inferior (VKİ) üzerine etkisiyle venöz dönüş azalır. Kardiyak debinin düşmesi ile de santral venöz basınç ve sistemik vasküler dirençte artış olur. 12 mm Hg altındaki basınçlarda bu etkiler uygun hidrasyonla geri döndürülebilir [16].

b) İntravasküler hacim

Kardiyovasküler sistemdeki tüm değişiklikler intravasküler hacim ve kardiyak output'a bağlıdır. Sağ atriye basınç düşük olduğunda VKİ kasılır ve venöz dönüş azalır. Sağ atriye basınç yüksek olduğunda ise VKİ basınca karşı direnç gösterir ve artmış İAB venöz dönüşün artmasına yardım eder. Ek olarak artmış İAB periferik kapasitan venleri kasarak venöz dönüşü arttırır. Hipervolemi durumlarında artmış sistemik basınç aracılığıyla kardiyak output artar, sonuç olarak venöz dönüş artar. Hipo ve normovolemi durumlarında, VKİ kasılması artmış ortalama sistemik dirence karşı koyar ve böylece kardiyak output düşer. Bu nedenle preoperatif hasta hazırlığı döneminde hastanın sıvı açığının karşılanması ve normovolemik durumda tutulması hastanın hemodinamik açıdan stabil kalmasına yardımcı olacaktır [15].

c) Hasta pozisyonu

Laparoskopinin kardiyovasküler sistemde neden olduğu değişiklikleri etkileyen bir başka faktörde hasta pozisyonudur. İnsüflasyon ve trendelenburg pozisyonu bir araya geldiğinde kardiyak output artış eğilimindeyken ters trendelenburg pozisyonunda düşüş gösterir. Laparoskopi sırasında insüflasyon ve hasta pozisyonu nedeni ile hemodinamik parametrelerde ölçülebilir değişiklikler olmasına rağmen standart 15 mm Hg altında basınç uygulandığında bu değişimler kliniğe yansımamaktadır [23].

d) Hiperkarbi

Hafif hiperkarbi (45-50 mm Hg)'nin hemodinamiye etkisi oldukça az iken, ciddi hiperkarbinin kardiyak fonksiyonlar üzerine direkt ve indirekt etkileri bulunmaktadır. Parsiyel CO₂ basıncı 55-70 mm Hg olduğunda hiperkarbi direkt olarak ve otonom sinir sistemi üzerinden indirekt olarak kardiyovasküler sistemi etkiler. Direkt etkisi, artmış CO₂ basıncı sonucu oluşan miyokardiyal depresyon ve vazodilatasyondur. Bu etki santral kontrollü sempatik uyarı ile oluşturulan taşikardi ve vazokonstriksiyon ile giderilmeye çalışılır [15,16].

2.1.6.2 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

a) Pnömooperitona bağlı mekanik etki

PP'nin 12 mm Hg basınç ile oluşturulduğu durumlarda solunum sistemi kompliyansında %35'lik bir azalma meydana gelmektedir. Bir başka çalışmada 15 mm Hg değerinde İAB oluşturulduğunda kompliyans %49 düşüş göstermektedir [17]. Fakat bu değişiklikler PP'nin bitiminden 60 dakika sonra kontrol değerlerine geri döner. PP süresinin uzaması geri dönüşümü daha uzun süre alan pulmoner

kompliyans değişimlerine neden olabilir. Laparoskopik cerrahi sonrası hastaların 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmi (FEV1), tepe ekspiratuvar akımı (PEF) ve zorlu vital kapasitelerinde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir [21]. Akciğer tabanında alveollerin ameliyat sonrası dönemde daha iyi geri dönüşümleri ameliyat sırasında yapılacak pozitif ekspiriyum sonu basınç (PEEP) ile sağlanmalıdır. Fakat PEEP'in kardiyak etkileri sebebiyle dikkatli olunmalıdır. Erişkin hastalarda, 10 cm H₂O'luk PEEP ile 15 mm Hg'lık İAB'nin beraber uygulanması klinik olarak önemli sayılabilecek kardiyak output ve atım hacmindeki azalmayı derinleştirebilir. Bu yüzden bu iki durumun aynı anda uygulanması önerilmemektedir [19].

b) Hiperkarbi

Laparoskopik cerrahide hiperkarbi, CO₂'in transperitoneal emilimi, PP'ye bağlı diyafram ve interkostal kas hasarı, trendelenburg pozisyonu, hipoventilasyona yol açan anesteziğin kullanımı ve kas gevşeticilerin kullanımı gibi nedenlere ikincil oluşabilir [23,20]. Çocuklarda 20 dakika süren 10-15 mm Hg değerindeki PP sonrasında, ekspiriyum ile atılan CO₂'in %10-20'sinin insuflasyonda kullanılan işaretili karbonu taşıdığı gösterilmiştir [20]. CO₂ gazının sistemik emilimiyle ortaya çıkan hiperkapni sonucunda gelişen respiratuvar asidoz, hiperkarbinin yaptığı değişikliklerin çoğundan sorumlu olan faktördür. Respiratuvar asidoz sağlıklı kişilerde genelde iyi tolere edilir. Laparoskopik operasyonlarda desüflasyon sonrası birinci saatte parsiyel CO₂ basıncı normal seviyelere geri döner. KOAH benzeri patolojisi olanlar ve PP süresi uzayan hastalarda bu durumdan sakınmak için PEEP sağlanmalıdır [19,23].

2.1.6.3 Splanknik ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

PP'nin karın içindeki organlar üzerine etkisi; uygulanan İAB'a, absorbe edilen CO₂ miktarına, hastanın pozisyonuna, dolaşım hacmine ve preoperatif hemodinamik durumuna bağlıdır. Laparoskopik cerrahi sırasında mezenter perfüzyonunda düşüş gözlenmektedir. Bu azalma mezenterik damarların bası altında kalmasına ve hiperkapniye ikincil olarak artan katekolamin ve vasopressin salınımına bağlıdır [27]. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, laparoskopik cerrahi esnasında kan akımında karaciğerde %39, midede %54, duodenumda %11, jejunumda %32, kolonda %4 ve peritonda %60 oranında azalma tespit edilmiştir [30,31]. Laparoskopik cerrahinin intestinal sistem üzerine olan travmatik etkisi açık cerrahiye oranla daha azdır. Bu nedenle açık cerrahi sonrası görülen ileus, laparoskopik cerrahide açık cerrahiye oranla daha az görülür [15]. İAB'nin portal ven basıncının (7-10 mm Hg) üzerine çıkması ve hiperkapni sonucu oluşan vazokonstriksiyon sebebiyle, PP sırasında portal venöz akım azalır. Yapılan birçok çalışmanın ışığında, 15 mm Hg altındaki İAB'nin neden olduğu azalmış portal akım, desuflasyon sonrası hızla düzelmekte ve herhangi bir hepatik disfonksiyona sebep olmamaktadır [27, 28, 29]. Laparoskopinin üriner sisteme olan etkileri özellikle; renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon üzerinedir. Üriner sistemdeki değişikliklerden, artmış İAB'a bağlı olarak hemodinamik parameterlerdeki değişimler ve artan vasopressin salınımı sorumludur. PP süresince renal kan akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve idrar çıkışı azalır. Laparoskopinin böbrek üzerindeki bu etkileri genelde klinik önem taşımaz ve uzun dönemde böbrekte fonksiyonel ve histolojik bir sekel bırakmaz.

2.1.6.4 İskemi Reperfüzyon Hasarı Oluşumuna Etkileri:

Dokulara giden kan akımı azaldığında ya da durduğunda, o dokuya ait hücrelerin disfonksiyonu ile başlayan ve hücre ölümüne kadar ilerleyen bir dizi kimyasal olay gerçekleşir. Normal şartlarda hücre fonksiyonları için gerekli olan yüksek enerjili fosfat bağları aerobik metabolizma ile sağlanır. Oksijen yetersizliği durumunda anaerobik metabolizma devreye girer. Bu da laktik asit ve toksik metabolitlerin birikimi ile sonuçlanır. İskemiye ortadan kaldırmak için, tekrar kan akımının sağlanması ile hücrelerin yenilenmesi ve toksik metabolitlerin temizlenmesi beklenirken, dokunun reperfüzyonu sonucu serbest oksijen radikalleri oluşur. Süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, hipoklorik asit, ozon, NO gibi serbest oksijen radikallerine karşı organizmanın geliştirdiği savunma mekanizmalarından biri antioksidanlardır. Bunlar düşük konsantrasyonda olduklarında, oksidan maddelerle reaksiyona girip okside olarak, hedef molekülün oksidasyonunu geciktiren ya da inhibe eden maddelerdir [31]. Laparoskopik cerrahi uygulanan pediatrik hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada toplam oksidan durumu (total oxidant status) (TOS), toplam antioksidan durumu (total antioxidant status) (TAS) ve bunların oranı olan oksidatif stres indeksi (oxidative stress index (OSI)) incelenmiş ve post operatif dönemde, TOS'da 2 kat artış, TAS'da ise hafif düşüş izlenmiştir [25].

PP'nin hafif ya da ciddi splanknik hipoperfüzyona neden olduğu bilinmektedir. Laparoskopide oluşturulan PP basıncı 10-15 mm Hg'dir ve portal sistem basıncından (7-10 mm Hg) yüksektir. Yapılan çalışmalarla; artmış karın içi basıncının superior mezenterik arterde kan akımını belirgin derecede azalttığı

gösterilmiştir. Abdominal damarların mekanik olarak sıkışması, vazoadaktif hormonların salınması ve hiperkapninin oluşturduğu etkiler, splanknik iskeminin temel nedenleri olarak bildirilmiştir [27,30]. Desuflasyon splanknik perfüzyonu düzeltir ve bu şekliyle laparoskopik cerrahi, tipik bir “iskemi-reperfüzyon modeli” oluşturur [27]. İskemi-reperfüzyonun neden olduğu mikrovasküler hasar sonucu, endotel hücrelerinden PGI_2 , TxA_2 , endotelin ve NO gibi moleküller salınmakta ve muhtemel koagülasyon bozukluklarında rol almaktadır [31].

2.2 HEMOSTAZ MEKANİZMALARI

2.2.1 Hemostazın Aşamaları

Hemostaz; herhangi bir damar hasarında kanamayı durdurduktan sonra, damar fonksiyonunun devam etmesi için pıhtıyı temizleyen ve lümeni açan fizyolojik mekanizmadır. Bu fizyolojik mekanizmanın damar içerisindeki kanın sıvı halde kalmasını sağlama görevi de vardır. Bunu sağlayan hassas denge antikoagülasyon mekanizmalardan yanadır [32]. Hemostazın düzenli işleyişinden sorumlu başlıca faktörler damar duvarı (endotel hücreleri ve subendoteliyal yapılar), trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri, fibrinolitik sistem faktörleridir. Bu faktörlerin hepsinin görev aldığı hemostaz temel olarak 4 aşamada ortaya çıkar [34].

- 1- Kan damarlarında vazokonstriksiyon
- 2- Trombositlerin adhezyonu ve agregasyonu
- 3- Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve pıhtı oluşumu
- 4- Fibrinolizis

2.2.1.1 Vazokonstriksiyon

Hasarlanmış bir damarın verdiği ilk yanıt damar duvarındaki düz kasların kasılmasıyla kanamanın durdurulmaya çalışılmasıdır. Kasılmayı sağlayan, sinirsel refleksler ve hasara uğrayan dokulardan ve trombositlerden kaynaklanan vazokonstriktör maddelerdir. Damar duvarındaki hasar ne kadar büyükse kasılmanın şiddeti de o kadar büyüktür. Vazokonstriksiyon ve trombositlerin damar duvarındaki kollajene tutunmasıyla trombosit tıkaçı oluşur. Bu olay özellikle damar hasarının küçük olduğu durumlarda kanamayı önleyen önemli bir mekanizmadır [35].

2.2.1.2 Trombositlerin Adhezyonu ve Agregasyonu

Trombositler, yuvarlak veya oval görünümlü, 2-4 µm çapında küçük disklerdir. Dolaşımdaki normal yaşam süreleri ortalama 4-6 gün; kandaki sayıları 150.000-400.000/mm³'tür. Megakaryositlerin sitoplazmik fragmantasyonu sonucu oluşan trombositler, fonksiyonel açıdan oldukça aktif elemanlardır. Normal koşullarda trombositlerin endotele yapışmalarını engelleyen glikoproteinlerle örtülü plazma membranı, damarın hasarlanması durumunda ise damar duvarından açığa çıkan kollajene tutunmayı sağlar. Pıhtılaşma ile ilgili çok sayıda koagülasyon faktörü (Faktör V, fibrinojen, faktör XI, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, fibrin stabilize edici faktör) ile beraber, damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalma ve büyümelerini sağlayan 'trombosit kaynaklı büyüme faktörü' (PDGF) ve 'dönüştürücü büyüme faktörleri' (TGF) de trombositlerden salınır.

Normal koşullarda trombositler endotel ve diğer kan hücresleri ile etkileşim göstermezler. Trombosit adhezyonunu başlatan, damar hasarı sonucu açığa çıkan kollajendir. Bu olaya aracılık eden faktör ‘von Willebrand faktörü’dür (vWF). Bir glikoprotein olan vWF, trombositlerdeki granüllerde depolanır. Bunun yanısıra megakaryositlerde ve subendotelial dokularda da bulunur. vWF, trombosit yüzeyindeki spesifik glikoproteinlerle (GPIb/IX) kollajen fibrilleri arasında köprü görevi görür. Ayrıca bir diğer pıhtılaşma faktörü Faktör VIII’e bağlanarak bunu stabilize eder ve dolaşımdaki etkinliğinin korunmasına yardım eder.

Kollajenle karşılaşma sonucu aktive olan trombositler diğer trombositleri ve endotel hücrelerini uyaran veya inhibe eden bazı faktörleri salgılar. Bu faktörler trombüs oluşumunda, pıhtılaşmanın regölasyonunda ve damar hücrelerinin büyümesinin modölasyonunda rol oynarlar. Trombositlerden salgılanan ADP, trombositlerin küre şeklini almalarını sağlar ki bu durum agregasyonu hızlandırır. Kalsiyum, magnezyum ve fibrinojen de agregasyonu hızlandırmaktadır. Trombositlerin kollajene adhezyonu, hücre içi kalsiyum düzeylerinde ve fosfolipaz A₂ aktivitesinde artışa yol açar. Membran lipidlerinin hidrolizi ile oluşan araşidonik asid trombositlerdeki tromboksan sentetaz enzimi ile tromboksan A₂ sentezini sağlar. Trombositlerden salınan ADP ve tromboksan A₂ diğer trombositleri de aktive ederek birbirlerine yapışmalarını sağlarken, endotel hücrelerindeki prostasiklin sentetaz enzimi ile sentezlenen prostasiklin, trombosit agregasyonunu inhibe eder. Agregasyon sonucu trombosit tıkacı (trombüs) oluşur [34].

Antitrombotik mekanizmalar

Normal koşullarda hemostaz mekanizmaları engellenmekte ve başlaması kontrol altında tutulmaktadır. Bunu sağlayan faktörler şunlardır:

- 1- Damarın luminal yüzeyi (-) yüklü heparan sülfat ile kaplıdır. Bu madde tıpkı heparin gibi antikoagulan etkilidir ve Antitrombin III (ATIII)' ün etkinliğini artırır.
- 2- Trombosit yüzeyi de (-) yüklü olup damarda bir hasar olmadıkça damar yüzeyinden uzak dururlar.
- 3- Endotel hücrelerinde yapılan PGI₂ (prostasiklin), trombosit agregasyonu için güçlü bir inhibitördür ve vazodilatatör etkilidir.
- 4- Endotel kaynaklı NO, prostasikline benzer etkilere sahiptir [34].

2.2.1.3 Pıhtılaşma Faktörlerinin Aktivasyonu ve Pıhtı Oluşumu

Pıhtılaşma reaksiyonları, damar duvarı hasarı veya endotelin çeşitli kimyasallar, sitokinler ve inflamasyona bağlı aktivasyonu sonucunda başlayabilir. Damarın yırtılmasından 3-6 dakika sonra damarın hasarlanan ucu pıhtı ile dolar. Ortalama 20 dakika-1 saat sonra ise pıhtı retrakte olur. Kan ve dokularda pıhtılaşma mekanizmalarında etkili olan 50'den fazla madde bulunup, bu maddelerden bazıları pıhtılaşmayı sağlarken (prokoagülan), bazıları ise pıhtılaşmayı engeller (antikoagülan). İki grup madde arasında denge bulunmakla birlikte normal koşullarda antikoagülanlar baskındır ve kan damar içinde pıhtılaşmaz. Ancak damar zedelendiğinde dolaşımdaki prokoagülanlar aktive olur ve pıhtılaşma başlatılır (Tablo 3).

Tablo 3: Pıhtılaşma faktörleri

<i>Faktör</i>	<i>Özel isim</i>	<i>İlgili yol</i>
prekallikrein	Fletcher faktörü	İntrensek yol
kininojen	Fitzgerald faktörü	İntrensek yol
I	Fibrinojen	Her iki yol
II	Protrombin	Her iki yol
III	Doku faktörü	Ekstrensek yol
IV	Kalsiyum	Her iki yol
V	Proakselerin	Her iki yol
VI (Va)	Akselerin	
VII	Prokonvertin	Ekstrensek yol
VIII	Antihemofilik faktör A	İntrensek yol
IX	Antihemofilik faktör B Christmas faktörü	İntrensek yol
X	Stuart-Prower faktörü	Her iki yol
XI	Plazma tromboplastin antesedanı	İntrensek yol
XII	Hageman faktörü	İntrensek yol
XIII	Fibrin stabilize edici faktör	Her iki yol

Bu faktörlerden protrombin (Faktör II), α_2 -globulin yapısında bir plazma proteini olup molekül ağırlığı 72 000 Dalton'dur. Karaciğerdeki sentezi için K vitaminine ihtiyaç vardır. Stabil olmayan bir molekül olup kolaylıkla daha küçük

yapılara dönüşebilir. Faktör Xa varlığında trombine dönüşür. Bir plazma proteini olan fibrinojen de (Faktör I) 3 çift polipeptit zincirinden oluşur. Başlıca yapım yeri karaciğerdir ve karaciğer hastalıklarında fibrinojen sentezi bozulur. Molekül ağırlığı 350 000 Dalton olan fibrinojen, moleküler yapısının büyük olması nedeniyle normalde interstisyel sıvıya çok düşük oranda geçer.

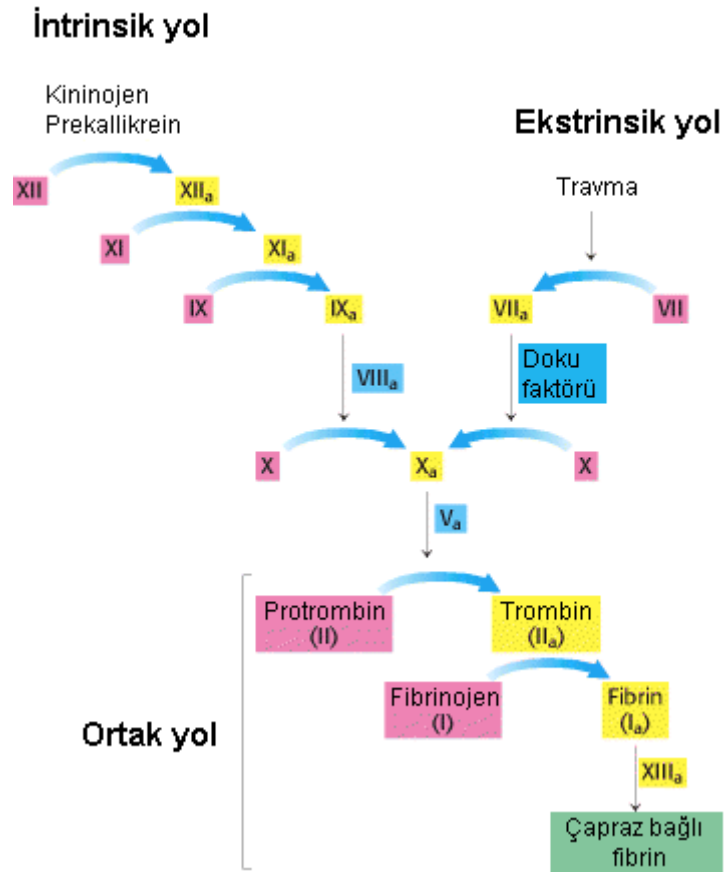
1960'lı yıllarda önerilen “enzim kaskadı modeli” günümüzde halen pıhtılaşma reaksiyonlarını açıklamakta kullanılmaktadır. Bu modele göre plazmada inaktif olarak bulunan pıhtılaşma faktörleri aktif hale geçerek bir başka faktörü aktifler. Böylece gittikçe artan ve yayılan bir etki ile sonunda trombin ve ardından fibrin oluşumu ile pıhtılaşma tamamlanır. Bu modele göre pıhtılaşma ekstresek ve intrinsek olarak 2 yol üzerinden gerçekleşir [34,35].

Ekstresek yol, membrana bağlı bir protein olan doku faktörünün (Faktör III, TF) bir plazma faktörü olan Faktör VII veya VIIa ile teması sonucu aktive olmasıyla başlar. Damar hasarına bağlı olarak artan TF, sitokinler ve inflamatuvar moleküllerce uyarılan monositler ve düz kas hücreleri tarafından da üretilabilmektedir. TF'nin Faktör VII'yi bağlaması sonucunda pıhtılaşma sistemini aktive eden en güçlü aktivatör kompleks (TF-VIIa kompleksi) oluşur. Bir plazma proteini olan Faktör VII sentezi karaciğerde K vitaminine bağımlı olarak gerçekleşir. Faktör VII' nin ancak %1'i aktif serin proteaz, yani Faktör VIIa olarak bulunur. TF- VIIa kompleksinin üzerinde etkili olduğu iki potansiyel substrat olan Faktör IX ve X, sırasıyla IXa ve Xa'ya dönüşürler. *İn vitro* olarak TF-VIIa kompleksinin daha çok Faktör X'u tercih ettiği gösterilmekle beraber *in vivo* olarak dominant yolun hangisi olduğu bilinmemektedir.

İntrensek yol ise Faktör VIII, IX, X, XI, XII'yi kullanmaktadır (Şekil 1). İntrensek yol, Faktör IX' ün aktivasyonu ile başlayabildiği gibi Faktör XII'nin (Hageman faktörü) *in vitro* cam veya *in vivo* kollajen ile teması sonucunda aktifleşmesiyle de başlayabilir. Damar duvarının hasarı sonucunda ortaya çıkan kollajenle temas sonucu prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, Faktör XI ve XII aktive olur. Prekallikreinden oluşan kallikrein, Faktör XII'den Faktör XIIa oluşumunu uyarır. Faktör XII ise hidrolitik etki ile prekallikreinden kallikrein oluşumunu sağlar. Böylelikle intrensek yol güçlü bir şekilde uyarılmış olur. İntrensek yolu destekleyen bir diğer faktör trombindir. Trombinin Faktör XI'i aktive etmesi bu faktörün pıhtılaşmanın başlaması için değil ama devam etmesi için gereken önemli bir faktör olduğunu göstermektedir [34,35,36].

İntrensek ya da ekstresek yol ile aktiflenen Faktör IX, Ca^{+2} , fosfolipidler ve Faktör VIIIa ile bir kompleks yapar. Faktör VIII, plazmada vWF'ye gevşek olarak bağlı durumda bulunur. Endotelin hasara uğraması Faktör VIII'in vWF'den ayrılarak aktive olmasına yol açar. İntrensek yoldaki tüm reaksiyonlarda Ca^{+2} ve trombosit membran fosfolipidleri kofaktör gibi çalışırlar [34,35]. Son aşamada intrensek yol ve ekstresek yolun aktivasyonu ile oluşan Faktör Xa, Ca^{+2} , fosfolipidler ve Faktör Va birlikte protrombinaz kompleksini yaparlar (Şekil 1). Bu kompleks, protrombinden trombin oluşumunu sağlar. Trombin, inaktif durumdaki Faktör V'i aktifleyerek kendi oluşumunu indükleyebilir. Trombin hemostaz mekanizmalarında birçok işleve sahip bir pıhtılaşma faktörüdür. Başta fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar, ayrıca trombositleri uyarır, pıhtılaşma

faktörlerinden Faktör V, VIII, IX ve pıhtılaşmayı inhibe eden protein C' yi aktifler.



Şekil 1: İntrinsik, ekstrinsik ve ortak yol

Son yıllarda bazı araştırmacılar klasik enzim kaskadı modelinin bazı eksiklerinin olduğunu ve yenilenmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Bu araştırmacılara göre klasik model hemofili hastalarının neden kanamaya eğilimli olduğunu açıklayamamaktadır. Klasik modele göre hemofilik hastalarda IXa/VIIIa kompleksi oluşmadığı için Faktör X aktiflenememektedir, ancak TF-VIIa

kompleksinin (ekstremssek yol) Faktör Xa oluşumunu neden kompanse edemediği belirsizdir. Klasik modele göre oluşan Faktör Xa yetersiz olduğu için hemofilide kanamalar görülür. “Hücreye dayalı pıhtılaşma modeli” adıyla sunulan yeni modele göre pıhtılaşma birbiri içine geçen 3 basamak (başlama, çoğalma ve yayılma) ile farklı hücre yüzeylerinde gelişir. Başlama basamağı, damar sistemi dışında doku faktörü üreten hücrelerde lokalize olup TF-VIIa kompleksinin Faktör IX ve Faktör X’u aktiflemesiyle gerçekleşir. Faktör Xa ve kofaktörü olan Faktör Va birlikte TF’nü sağlayan hücre yüzeyinde protrombinaz kompleksini yaparlar. Protrombinaz kompleksi hücre yüzeyinden ayrılarak disosiye olacak olursa hemen dolaşımdaki TF yolu inhibitörü (TFPI) ve ATIII tarafından inhibe edilir. TF sunan hücrelerce oluşturulan protrombinaz kompleksi küçük miktarlarda trombin oluşumunu sağlar. Çoğalma basamağında ise oluşan trombin trombositleri uyarak Faktör V ve Faktör XI’in trombosit yüzeyinde aktiflenmesine yol açar. Bunun yanı sıra Faktör VIII-vWF kompleksinin bozulmasını ve vWF aracılı trombosit adhezyonu ve agregasyonunun hızlanmasını sağlar. Yayılma basamağında ise büyük miktarlarda trombosit hasar bölgesine yerleşmiştir ve bu basamak aktiflenmiş trombositlerin yüzeyinde gerçekleşir. Başlangıç basamağında doku faktörü sunan hücrelerce aktiflenen Faktör IXa, aktif trombositlerin yüzeyinde Faktör VIIa ile kompleks yapar. Faktör IXa-VIIa kompleksi Faktör X’u aktifleştirir. Oluşan Faktör Xa, trombosit yüzeyindeki Faktör Va’ya bağlanır ve protrombinaz kompleksi oluşur. Bu kompleks büyük miktarlarda trombin oluşumuna yol açar .Bu modele göre hemofili hastalarındaki kanama eğilimi yetersiz Faktör Xa oluşumundan değil,

Faktör X eksikliği nedeniyle trombosit yüzeyinde yetersiz Faktör Xa oluşumu ve buna bağlı olarak trombosit yüzeyinde yetersiz trombin üretiminden kaynaklanmaktadır [34].

2.2.1.4 Fibrin Oluşumu

Fibrin oluşumu pıhtılaşma sürecinin son aşamasıdır. Proteolitik etkili bir molekül olan trombin fibrinojenden fibrin monomerlerini, fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B'yi koparır. Fibrin monomerleri polimerizasyona uğrayarak fibrin polimerlerini yaparlar, ancak polimerizasyonun başında bağların zayıf olması nedeniyle pıhtı zayıftır ve kolaylıkla çözülebilir. Trombinin etkisiyle oluşan Faktör XIIIa (fibrin stabilize edici faktör) kovalan bağlar oluşturarak fibrin ağını güçlendirir. Fibrin iplikçikleri hasarlanmış damar duvarını ve bu bölgedeki kan hücrelerinin üzerini ağ gibi örterler [35]. Pıhtı birkaç dakika içinde büzüşmeye başlar. Retraksiyon adı verilen bu olaydan trombositler sorumludur. Pıhtının retrakte olamaması trombosit azlığının veya işlev bozukluğunun bir göstergesidir. Retraksiyonu sağlayan maddeler trombositlerin yapısındaki trombastenin, aktin ve miyozin gibi kontraktıl proteinlerdir. Kasılmalar trombositlerin mitokondri, endoplazmik retikulum gibi organellerinden açığa çıkan Ca^{+2} ile daha da güçlenir. Pıhtı küçülürken yırtılan kan damarlarının uçları birbirine yaklaşır. Pıhtı bir kez oluştuktan sonra iki ayrı yönde gelişme gösterebilir. Fibroblastlarca istila edilerek bağ dokusuna dönüştürülür, ya da fibrinolizis ile eritilerek yok edilir.

Ca^{+2} 'un rolü

İntrensek yolun ilk iki basamağı dışında tüm pıhtılaşma reaksiyonlarının başlatılması veya hızlandırılabilmesi için Ca^{+2} iyonlarına ihtiyaç vardır. Kan alma

işlemi sırasında kullanılan okzalat ve sitrat iyonları, Ca^{+2} iyonlarını etkisiz hale getirerek pıhtılaşmayı engeller [35].

K vitaminin rolü

K vitamini; karaciğerde protrombin, Faktör VII, IX, X'un yapımında gereklidir. K vitamini kalın barsaktaki bakteriler tarafından sentezlendiği için normal koşullarda eksikliği gözlenmez. Ancak yenidoğanda henüz bakteri florası tam oluşmadığı için K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar ortaya çıkabilir. K vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için özellikle yağ emiliminin bozulduğu hastalıklarda eksikliği ortaya çıkabilir. Karaciğerin yeterli miktarda safra yapamadığı durumlarda ve safranın barsağa geçemediği bilyer tıkanıklıklarda da yağ emilimi bozulacağı için K vitamini emilemez. Karaciğer hastalıklarında hem pıhtılaşma faktörlerinin yapım bozukluğu, hem de K vitamininin yetersiz emilimi nedeniyle spontan kanamalar ortaya çıkar [34].

2.2.1.5 Pıhtı Oluşumunun Düzenlenmesi

Oluşan protrombinaz kompleksinin miktarı doku hasarı ile doğru orantılıdır. Ancak bir kez oluştuğu anda pıhtılaşma mekanizmasının tetiği çekilir ve pıhtılaşma dakikalar içinde çevredeki kana yayılır. Yani pıhtının kendisi pozitif geri bildirim yolu ile daha çok pıhtının oluşumuna neden olur. Bu mekanizmayı düzenleyen trombinin kendisidir. Trombin, Faktör XI, VIII ve V' in aktivasyonunu indükleyerek pıhtılaşma reaksiyonlarının güçlenmesini sağlar. Buna karşılık pıhtılaşmanın sadece hasara uğrayan bölgede sınırlı kalabilmesi için bazı düzenleyici mekanizmalara gereksinim vardır. Bunlardan bir tanesi pıhtılaşma faktörlerinin belirli bir sırayla aktif hale geçmesi ve pıhtılaşmanın

herhangi bir aşamasında aktif proteazların çok küçük miktarlarda dolaşımında bulunmasıdır. Diğer bir düzenleyici mekanizma ise pıhtılaşma olayının sadece aktif hücrelerin ve trombositlerin varlığında gerçekleşmesidir. En önemlisi plazmada bulunan ve pıhtılaşma faktörlerine bağlanarak etkinliklerini sınırlayan çeşitli antikoagülan proteinler ve kofaktörlerin varlığıdır. Diğer bir önemli mekanizma ise fibrin varlığında fibrinolizisin uyarılması ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümüdür [33,34].

Doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI): Faktör VIII ve X'un aktivatörü olan TF-VIIa kompleksi pıhtılaşma mekanizmalarının en önemli tetikleyicisidir. Bu nedenle hızlı bir şekilde inhibe edilmesi gerekir. Bu işlevi gören önemli bir inhibitör protein, endotel hücrelerinden salınan TF yolu inhibitörüdür (TFPI). Son yıllarda bu inhibitör proteininin tromboz tedavisinde etkili olabileceği yolunda veriler elde edilmiştir [36].

AntitrombinIII: Antitrombin bir serin proteaz inhibitörü olup birçok aktif koagülasyon faktörünü inhibe edebilir. Özellikle Faktör IXa, Xa, TF-VIIa kompleksi ve trombin hızla antitrombine bağlanarak nötralize edilirler. Antitrombinin bu etkisi heparan sülfat proteoglikanları ile arttırılır ve bu durum heparinin antikoagülan etkisini açıklamaktadır. Antitrombin ve trombin bir kompleks oluşturacak şekilde bağlanırlar ve hızla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Antitrombin düzeyinin %60-70'in altında olması tromboza eğilimi arttırmaktadır [36].

Protein C'nin inhibitör etkisi: Protein C yolu mikrodolaşımdaki trombozu önleyen en önemli mekanizma olarak kabul edilmektedir. Protein C, karaciğerde

K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen bir inaktif zimojendir. Aktif hale gelebilmesi için ilk olarak endotel hücrelerinde bulunan reseptörüne (EPCR) bağlanması gerekir. Protein C'nin aktivasyonu aynı zamanda pıhtılaşma sisteminin en önemli faktörü trombine ihtiyaç gösterir. Serbest trombin, trombomodulin adı verilen ve yine endotel hücrelerinde bulunan bir başka transmembran reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma protein C'yi aktif hale dönüştürür. Aktifleşen protein C (APC), membrandan ayrılarak bir kofaktör olan protein S ile birleşir. Protein S-APC kompleksi Va ve VIIa faktörlerini inaktive ederek protrombinaz oluşumunu engeller. Protein C ve S genleri ile ilgili çok sayıda mutasyon bildirilmiş olup bunların bir bölümü yaşamı tehdit edebilen trombotik süreçlere yol açmaktadır [34].

2.2.1.6 Fibrinolizis Mekanizması

Pıhtının eritilerek ortadan kaldırılmasını sağlayan sisteme “fibrinolitik sistem” denir. Pıhtılaşma ve fibrinolizis sistemleri çoğu zaman birbirinden ayrı olarak değerlendirilmekle birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar bu iki sistemin direkt olarak bağlantılı olduğunu gösteren önemli kanıtlar sunmuştur. Fibrinolitik sistemin en önemli enzimi plazmin olup pıhtılaşma sonucu oluşan fibrini yıkıma uğratarak fibrin yıkılım ürünlerinin oluşumuna yol açar. Plazmin bir proteazdır ve plazmada inaktif zimojen formu plazminojen şeklinde bulunur. Kallikrein, Faktör XIIa, kininojen ve plazminin kendisi plazminojenin plazmine dönüşümüne neden olur. Plazmin yapı olarak pankreasın proteolitik enzimi tripsine benzer. Bu enzim fibrin iplikçiklerinin yanı sıra kandaki fibrinojen, Faktör V, Faktör VIII ve protrombin gibi maddeleri de sindirir (fibrinojenolizis) [32].

Plazminojeni aktifleyen en önemli madde doku plazminojen aktivatörü (t-PA) olup normal koşullarda plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Yaralanan dokulardan pıhtının oluşumunu takiben 1-2 gün içinde salınımı hızla artar. t-PA klinikte trombolitik ajan olarak da kullanılmaktadır. Bir diğer plazminojen aktivatörü ürokinazdır, ilk olarak idrarda gösterildiği için bu ismi almıştır. Ürokinaz tripsin benzeri bir proteazdır ve birçok hücre tarafından proürokinaz şeklinde sentezlenir.

Normal koşullarda plazminojenin aktivasyonu, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) ile engellenir. Bu maddenin %90'ı trombositlerdeki alfa granüllerde bulunur. PAI-1'in sentezi insülin, sitokinler, trombin ve lipoproteinlerce uyarılır. Ayrıca PAI-1 salınımı sirkadyen değişim gösterir. Sabah saatlerindeki yüksekliğin akut miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölümler ve iskemik durumların daha çok görüldüğü saatlerle korelasyon göstermesi ilginçtir. Trombomodulin-trombin kompleksinin etkisi ile aktive olan protein C, PAI-1'in neden olduğu inhibisyonu ortadan kaldırarak t-PA'nın aktiflenmesine yol açar [34,35]. Plazmadaki serbest plazminin etkinliği çeşitli inaktivatörlerle sonlandırılır. Bunların içinde en önemlisi α_2 -antiplazmindir. A_2 -antiplazmin, karaciğerde sentezlenir ve plazmin ile 1:1 kompleks oluşturur. Bu komplekslerin ölçümü *in vivo* fibrinolizisin önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. A_2 -makroglobulin ise nonspesifik bir proteaz olup plazmin, kallikrein, t-PA gibi maddeleri inaktive eder [36].

2.3 Tromboz ve Tromboemboli

2.3.1 Trombüs Oluşumu ve Yapısı

Normal damar endoteli kaygan ve non-trombojenik özelliktedir; dolayısıyla trombositler ve pıhtılaşma faktörleri endotele yapışıp tıkaç oluşturmazlar. Tromboz olarak adlandırılan patolojik durumda damar içinde pıhtı veya trombüs oluşumunun başlatılmasında damar endotelinin zedelenmesi, disfonksiyonu ve bütünlüğünün bozulması esastır. Oluşan pıhtının kan akımının etkisi ile damar duvarından ayrılıp serbest olarak hareket etmesine ise emboli denir [33]. Pulmoner emboli (PE) ve derin ven trombozu (DVT), VTE ile ilgili iki klinik tablodur ve ikisi de benzer patofizyoloji ve zemin hazırlayıcı faktörlere sahiptir. Rudolph Virchow 1856 yılında DVT etyolojisini açıklayan staz, endotel hasarı ve hiperkoagulabilite durumundan oluşan klasik triadın tarifini yapmıştır. Olguların %80' inde bu 3 faktörden birine yol açan en az bir risk faktörü mevcuttur. Tanımlanabilen herhangi bir risk faktörü bulunamayanlarda idiyopatik VTE'den söz edilir ve bu olgularda nüks olasılığı daha yüksektir. VTE risk faktörleri genel olarak kalıtsal risk faktörleri ve edinsel risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir (Tablo 4).

Trombüslerin yapıları heterojendir ve oluştukları yere, nedene ve hasta yaşına bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak iki tip trombüs vardır; beyaz ve kırmızı trombüs. Beyaz trombüs trombüsün içinde fibrin ve trombositler mevcut olup eritrosit açısından fakirdir. Özellikle kan akımının hızlı olduğu bölgelerde (arterler) meydana gelen doku hasarlarında gözlenen trombüs tipidir. Kırmızı trombüs ise eritrosit ve fibrin içerir ve genellikle kan akımının yavaşladığı

bölgelerde gözlenir. Tüp içinde bekleyen kanda oluşan pıhtı görünümündedir [33]. Arteriyel trombüslere; aterosklerotik lezyonun fibröz kapsülünün yırtılması ve merkezi kısmının subendotelyal tabaka ile teması sonucu gelişen koroner iskemiler örnek verilebilir. Venöz trombüsler ise; özellikle bacaklardaki büyük venöz sinüsler ve venöz kapakçıklarda travma veya staza bağlı oluşabilmektedir.

Tablo 4: VTE risk faktörleri

Kalıtsal Risk Faktörleri	Edinsel Risk Faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Major cerrahi
Protein S eksikliği	Obezite
Faktör V Leiden	Uzun süreli seyahat
(Aktive protein C rezistansı)	Malignite
Protrombin G20210A mutasyonu	İmmobilizasyon
Antikardiyolipin antikorları	Konjestif kalp yetmezliği
Hiperhomosistinemi	Oral kontraseptif (OKS) kullanımı
Konjenital disfibrinojenemi	Serebrovasküler olay
Faktör VIII artışı	Hormon replasman tedavisi
Faktör IX artışı	Travma
Faktör VII eksikliği	Gebelik
Plazminojen eksikliği	Behçet hastalığı, SLE, diğer vaskülitler

2.3.2 Trombüs ve Plazminojen Sistemi

Endojen fibrinolitik sistem olarak da bilinen plazminojen sistemi, trombotik hastalıklarda önemli rol oynar. Pıhtılaşmanın gerçekleştiği damar yatağındaki kan akımının devamı fibrinolitik sistemin aktivitesine bağlı olup, bu

sistemin temel reaksiyonu; inaktif durumdaki proenzim olan plazminojenin PA tarafından aktif enzim olan plazmine dönüştürülmesidir. Plazmin; fibrinojen, fibrin monomerleri ve trombüs içinde yer alan çapraz bağlı fibrini parçalama yeteneğine sahiptir [35,36].

Trombüsün büyüklüğünün belirlenmesinde, bu trombüsün endotelial hasarın onarımından sonra ortamdan kaldırılmasında ve patolojik trombüs oluşumunun engellenmesinde plazminojen sisteminin önemli rolü vardır [38].

2.3.3 Laparoskopi ve Tromboz Riski

Açık cerrahi işlemlerin meydana getirdiği travmanın, trombotik olayların predispozan faktörü olduğu uzun zamandır bilinen bir gerçektir. Daha az doku travmasına sebep olan laparoskopik cerrahide tromboembolik komplikasyonların daha az görülmesi beklenen bir durumdur. Son yıllarda PP eşliğindeki laparoskopik cerrahi girişimler sonrasında VTE insidansında meydana gelen artış, araştırmacıları bu konuya yöneltmiştir [39]. PP'nin neden olduğu İAB'taki artış; VKİ akımında ve alt ekstremitelerden venöz dönüşte azalmayla sonuçlanırken, venöz kan basınçlarında ise artışa sebep olmaktadır [41]. Aynı zamanda azalan splanknik dolaşım desuflasyon sonrasında düzelmekte ve damar endotelinde meydana gelen reperfüzyon hasarı trombüs oluşumuna ön ayak olmaktadır [40,41].

Ratlar üzerinde yapılan bu deneysel çalışmada düşük ve yüksek İAB değerlerinin farklı sürelerde uygulanmasının pıhtılaşma faktörleri üzerinde yaptığı değişikliklerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2012’de Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi (GÜDAM)’da, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı’nın katkılarıyla gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu’nun onayı alındı.

3.1 Gruplandırma:

Çalışmada otuz adet erişkin (200-240 gram) Wistar Albino cinsi sağlıklı dişi sıçan kullanıldı. Uygulanacak İAB ve uygulama süresi değişkenlerine göre altışar sıçan içeren 5 grup oluşturuldu(Tablo 5).

Tablo 5: Deney grupları

	İAB	Süre
Grup K	-	-
Grup A	6 mm Hg	1 saat
Grup B	6 mm Hg	2 saat
Grup C	12 mm Hg	1 saat
Grup D	12 mm Hg	2 saat

3.2 Deneyin Yapılışı:

Cerrahi işlem öncesi tüm hayvanlara Ketamine Hydrochloride 50mg/kg IM , Xylazine Hydrochloride 5mg/kg IM uygulanarak anestezi sağlandı.

Grup K: Ksifoid pubis mesafesinin ortasından yapılan cilt insizyonundan Veress iğnesi ile intraperitoneal boşluğa girilip çıkıldı, 1 saat sonra intrakardiak girişimle, %3,2 sodyum sitrat içeren mavi kapaklı koagulasyon tüplerine, 9:1 oranında 4’er ml kan alınıp sakrifiye edildi.

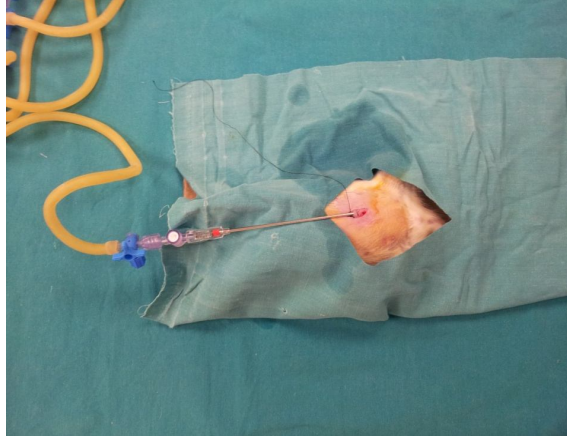
Grup A: PP oluşturmak için ksifoid pubis mesafesinin ortasından yapılan cilt insizyonundan Veress iğnesi ile girildi. İAB 6 mm Hg olacak şekilde 0,2 lt/dk hızında insuflasyon yapıldı [resim 1a,1b]. Otomatik insuflatör (Karl Storz, Germany) cihazı ile 1 saat boyunca bu seviyede tutuldu.1 saat sonunda desuflasyon yapıp [resim 2], reperfüzyon için 1 saat beklenildi. Takiben hayvanın kanı alınıp sakrifiye edildi.

Grup B: İAB 6 mm Hg olacak şekilde PP oluşturuldu ve 2 saat süre ile sabit tutuldu. 1 saatlik reperfüzyon süresinden sonra hayvanın kanı alınıp aynı işlem uygulandı.

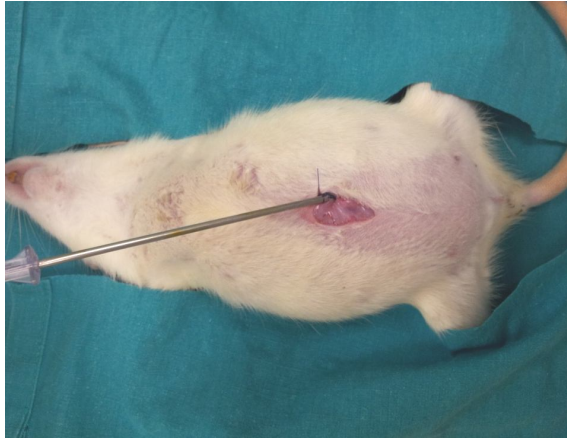
Grup C: İAB 12 mm Hg olacak şekilde PP oluşturuldu ve 1 saat süre ile sabit tutuldu. 1 saatlik reperfüzyon süresinden sonra hayvanın kanı alınıp aynı işlem uygulandı.

Grup D: İAB 12 mm Hg olacak şekilde PP oluşturuldu ve 2 saat süre ile sabit tutuldu. 1 saatlik reperfüzyon süresinden sonra hayvanın kanı alınıp aynı işlem uygulandı.

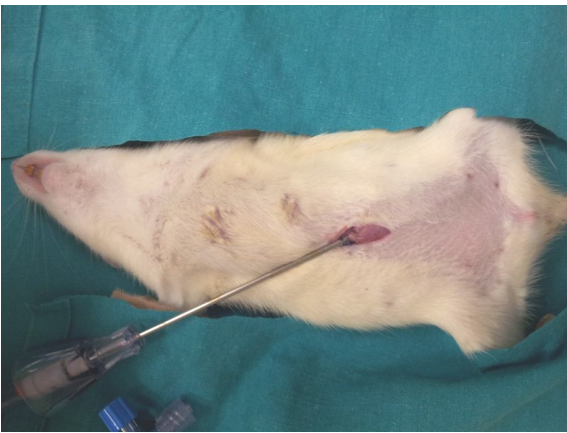
Deneklerden alınan kan örnekleri 3500 rpm hızda iki kez santrifüj edilip plazmaları ayrıldı. Tüm örneklerin toplanması için geçen sürede plazmalar -80°C'ta dondurulup saklandı. D grubundaki 5 numaralı denek hariç (pıhtılaşma nedeniyle) diğer tüm plazma örneklerinden fibrinojen, FII(protrombin), FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, vWF, ristosetin kofaktör, protein C, protein S, ATIII değerleri çalışıldı(ACLTop700 otomatik koagulometre, Beckman Coulter Inc. US). Bu çalışmada, plazma örneklerinden belirli spektrumlarda ışık geçirilmesi ve bu ışının ne kadarının çözelti tarafından absorbe edildiğinin ölçülmesi esasına



Resim 1a: İnsuflyasyon



Resim 1b: İnsuflyasyon



Resim 2: Desuflyasyon

dayanan spektrofotometre kullanıldı. Spektrofotometre, çözeltinin içinden geçebilen -çözelti tarafından absorbe edilmeyen- ışığın yoğunluğunu tespit ederek çözelti içeriğindeki aranan maddenin miktarı hakkında kantitatif bilgi verir.

4 BULGULAR

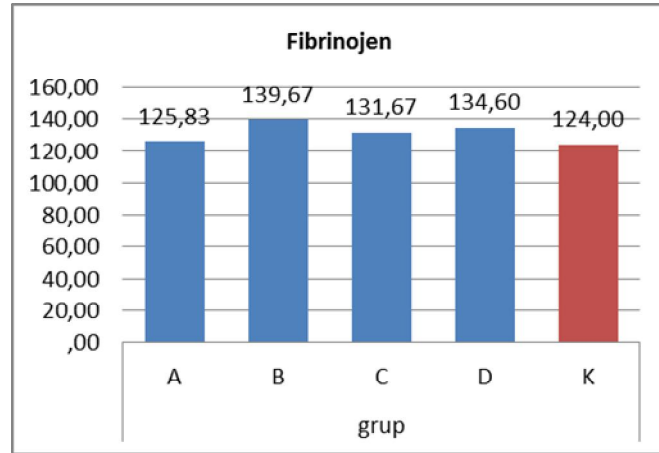
Altışar denekten oluşan 5 grupla yapılan çalışmada toplam 30 adet rat kullanıldı. Çalışma sonucunda 29 denekten plazma elde edilip fibrinojen, FII (protrombin), FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, D-Dimer, vWF, RCOF, ProtC, ProtS, ATIII parametreleri çalışıldı. Elde edilen veriler SPSS istatistiksel paket yazılımında analiz edildi (Tablo 6, Şekil 2-16). Normal dağılan değişkenlere sahip fibrinojen, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, vWF, RCOF, ATIII ve protein S’de ANOVA, normal dağılmayan değişkenleri olan D-Dimer ve protein C’de ise KRUSKAL WALLIS testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerden FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, ve protein S’de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı.

Tüm gruplarda artış olmakla beraber Grup C’de belirgin FII yüksekliği izlendi ($p<0,05$). Tüm gruplarda artış olmakla beraber Grup C’de belirgin FV yüksekliği izlendi ($p<0,001$). FVII değerlerinde izlenen anlamlı istatistiksel veriye, Grup C ile Grup D arasındaki fark neden olmuştur ($p<0,05$). Tüm grupların ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farka neden olan FVIII, Grup C ‘de belirgin yüksek izlenmiştir ($p<0,001$). FIX değerlerinde anlamlı istatistiksel fark mevcut olup farklılaşma A-B-C-D ortalamalarının uzaklıklarının anlamlı olması ve A-B-C-K ortalamalarının uzaklıklarının anlamlı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,001$). FX değerlerindeki anlamlı istatistiksel farka Grup C ortalamasında artış neden olmuştur ($p<0,01$). FXI ve FXII değerlerinde anlamlı

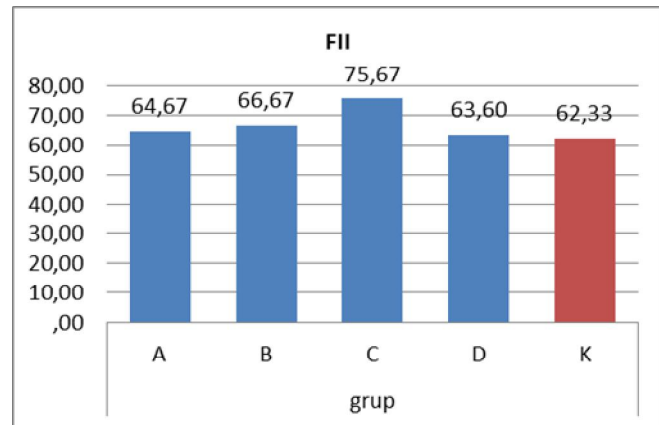
istatistiksel fark izlenmiştir. Buna Grup C'deki belirgin artış neden olmuştur ($p<0,001$). Protein S değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 6: Koagulan ve antikoagulan faktörlerin plazma miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri

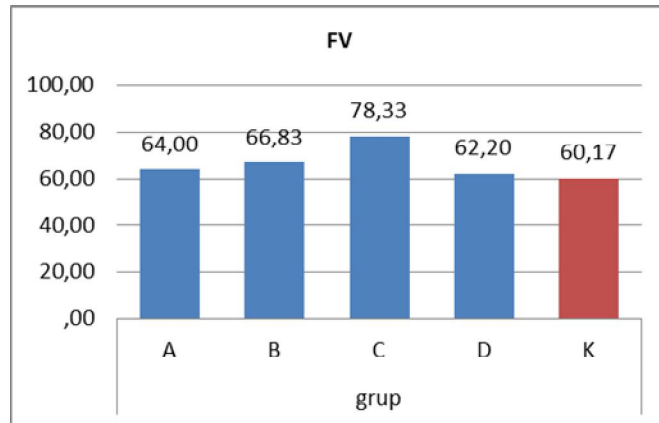
	Grup										P
	A		B		C		D		K		
	Ort.	Std Sap.	Ort.	Std Sap.	Ort.	Std Sap.	Ort.	Std Sap.	Ort.	Std Sap.	
Fibrinojen	125,83	9,54	139,67	54,33	131,67	24,17	134,60	12,12	124,00	31,53	,909
FII	64,67	3,27	66,67	6,06	75,67	8,21	63,60	3,78	62,33	3,88	,002
FV	64,00	5,51	66,83	7,70	78,33	5,68	62,20	4,38	60,17	5,49	,000
FVII	67,50	4,51	69,83	12,91	78,33	4,89	63,60	7,16	71,33	,82	,032
FVIII	62,33	4,50	73,33	5,13	79,50	8,78	56,00	4,74	55,17	2,56	,000
FIX	60,67	6,74	70,17	5,98	77,83	8,59	55,80	4,92	54,17	4,67	,000
FX	71,00	7,85	70,83	9,04	82,83	5,98	64,80	7,79	68,83	7,19	,008
FXI	63,17	5,81	67,83	7,99	76,50	7,34	60,00	7,52	57,33	4,13	,000
FXII	64,33	3,33	68,00	6,26	80,00	11,44	62,60	4,98	57,83	6,15	,000
D-Dimer	22,67	12,34	29,33	16,68	22,50	28,26	10,40	6,35	22,17	20,86	,072
vWF	64,83	5,15	72,33	8,87	86,50	17,55	83,00	37,64	62,83	13,11	,158
RCOF	63,83	8,28	69,00	8,00	83,33	5,79	83,40	44,94	61,50	9,79	,202
Protein C	4,50	1,64	5,83	8,47	5,17	1,33	3,40	1,52	3,67	1,51	,228
Protein S	1,25	,61	1,67	,52	6,50	7,42	5,40	3,05	7,67	3,93	,036
ATIII	136,00	11,47	134,83	14,39	141,00	14,09	125,20	16,22	148,67	11,00	,093



Şekil 2: Plazma Fibrinojen ortalama değerleri (mg/dl)



Şekil 3: Plazma FII ortalama değerleri (%)



Şekil 4: Plazma FV ortalama değerleri (%)

Plazma fibrinojen ortalama değerleri

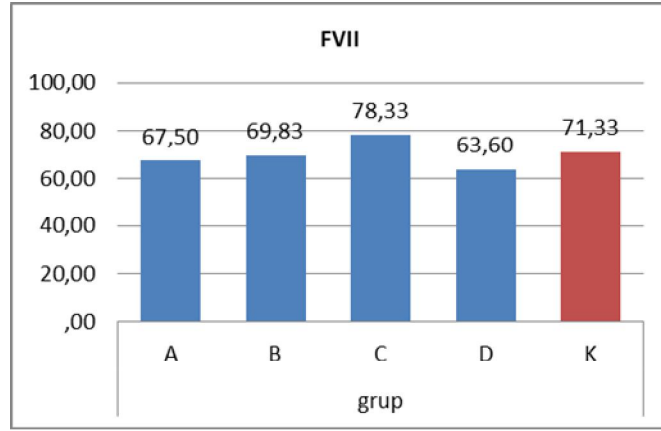
A grubunda fibrinojen değer ortalaması 125.83, B grubunda 139.67, C grubunda 131.67, D grubunda 134.6, K grubunda ise 124 olarak ölçölmüştür. Grup K'ye oranla diğer gruplarda artış olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Plazma FII ortalama değerleri

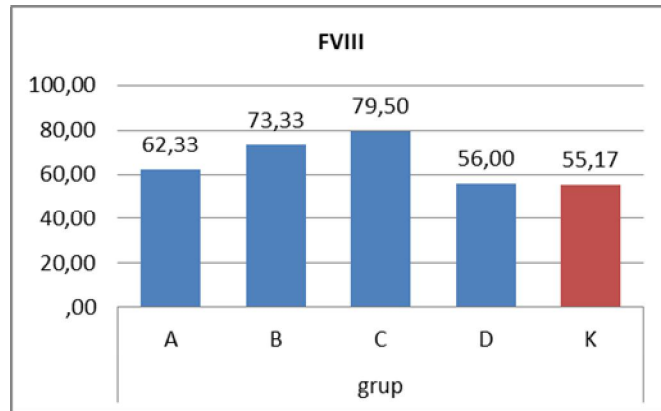
A grubunda FII değer ortalaması 64.67, B grubunda 66.67, C grubunda 75.67, D grubunda 63.6, K grubunda ise 62.33 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalamaların anlamlı olarak farklılaşması C grubunun değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,05$).

Plazma FV ortalama değerleri

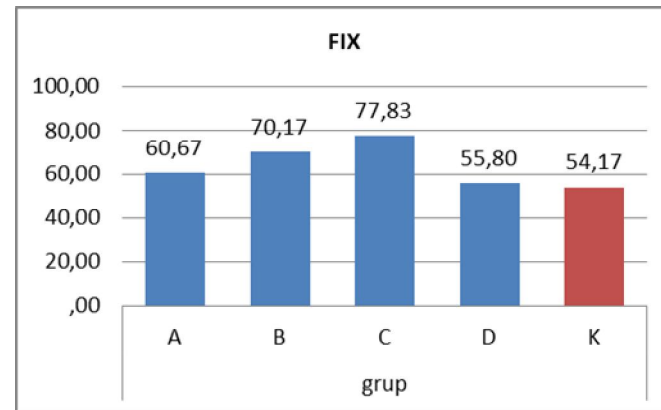
A grubunda FV değer ortalaması 64.00, B grubunda 66.83, C grubunda 78.33, D grubunda 62.2, K grubunda ise 60.17 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalamaların anlamlı olarak farklılaşması C grubunun değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,001$).



Şekil 5: Plazma FVII ortalama değerleri (%)



Şekil 6: Plazma FVIII ortalama değerleri (%)



Şekil 7: Plazma FIX ortalama değerleri (%)

Plazma FVII ortalama değerleri

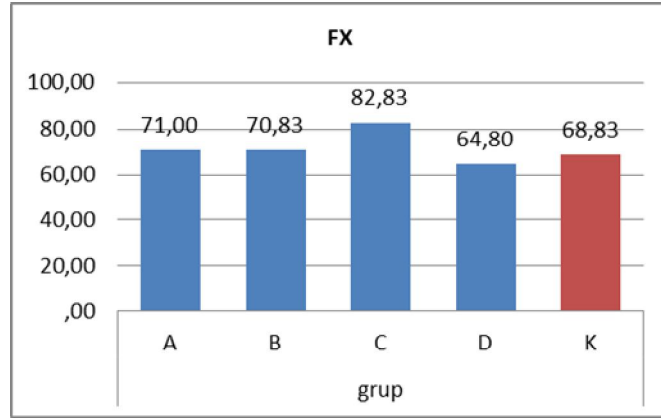
A grubunda FVII değer ortalaması 67.5, B grubunda 69.83, C grubunda 78.33, D grubunda 63.6, K grubunda ise 71.33 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Gruplar arası ortalamaların farklılaşması D ve C grubu ortalamaları arasındaki yüksek farktan kaynaklanmaktadır ($p<0,05$).

Plazma FVIII ortalama değerleri

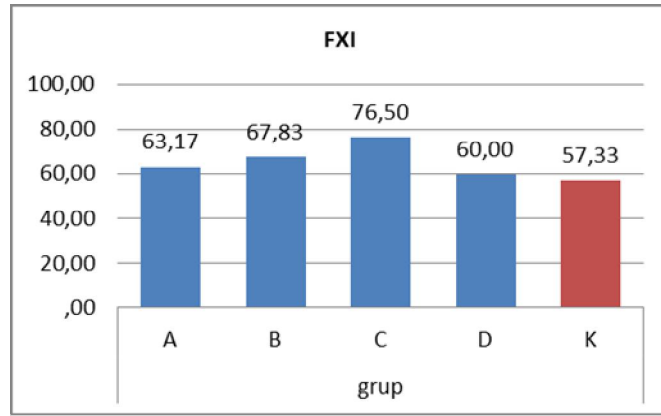
A grubunda FVIII değer ortalaması 62.33, B grubunda 73,.33, C grubunda 79.5, D grubunda 56, K grubunda ise 55.17 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Gruplar arası farklılaşmanın sebebi tüm gruplardır. ($p<0,001$).

Plazma FIX ortalama değerleri

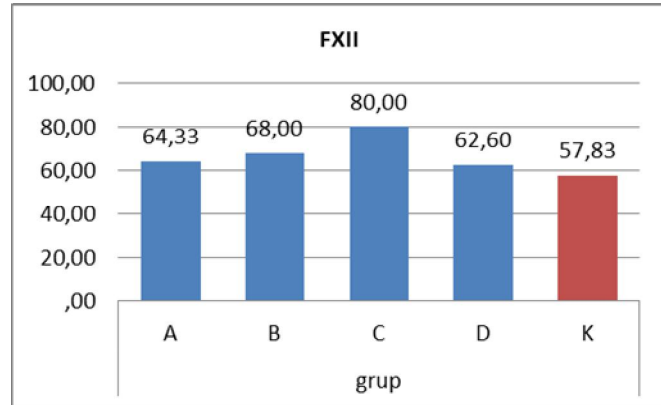
A grubunda FIX değer ortalaması 60.67, B grubunda 70.17, C grubunda 77.83, D grubunda 55.8, K grubunda ise 54.17 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Farklılaşma A-B-C-D ve A-B-C-K ortalamalarının uzaklıklarının anlamlı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,001$).



Şekil 8: Plazma FX ortalama değerleri (%)



Şekil 9: Plazma FXI ortalama değerleri (%)



Şekil 10: Plazma FXII ortalama değerleri (%)

Plazma FX ortalama değerleri

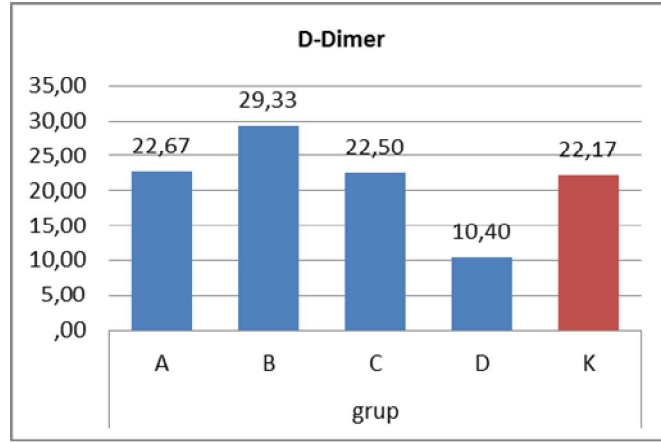
A grubunda FX değer ortalaması 71.00, B grubunda 70.83, C grubunda 82.83, D grubunda 64.8, K grubunda ise 68.83 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalamaların anlamlı olarak farklılaşması C grubunun değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,01$).

Plazma FXI ortalama değerleri

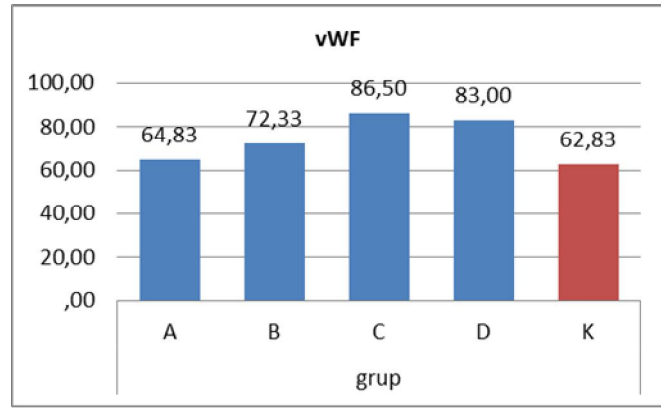
A grubunda FXI değer ortalaması 63.17, B grubunda 67.83, C grubunda 76.5, D grubunda 60, K grubunda ise 57.33 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalamaların anlamlı olarak farklılaşması C grubunun değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,001$).

Plazma FXII ortalama değerleri

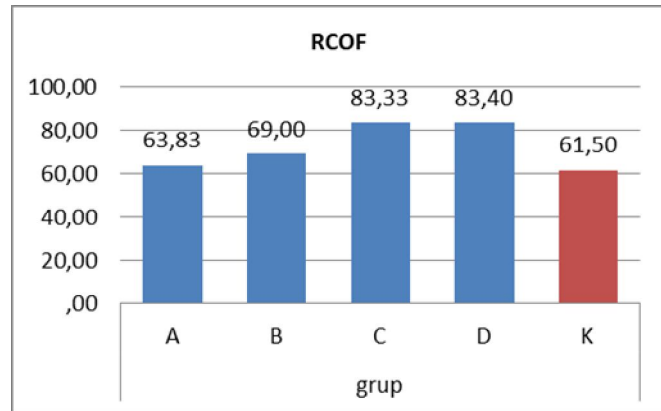
A grubunda FXII değer ortalaması 64.33, B grubunda 68, C grubunda 80, D grubunda 62.6, K grubunda ise 57.83 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ortalamaların anlamlı olarak farklılaşması C grubunun değerlerinin diğer gruplara göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0,001$).



Şekil 11: Plazma D-Dimer ortalama değeri (ng/ml)



Şekil 12: Plazma vWF ortalama değeri (%)



Şekil 13: Plazma RCOF ortalama değeri (%)

Plazma D-Dimer ortalama değerleri

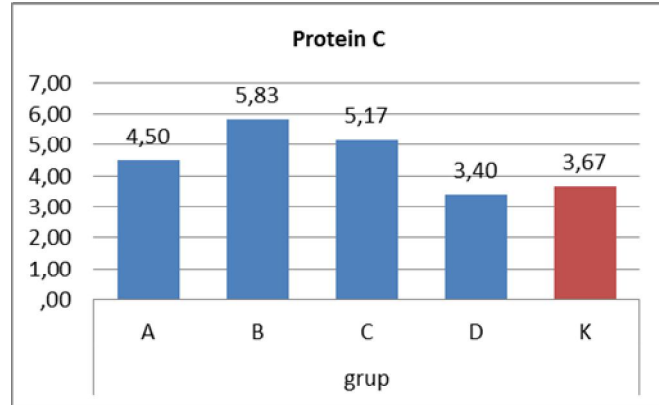
A grubunda D-Dimer değer ortalaması 22.67, B grubunda 29.3, C grubunda 22.5, D grubunda 10.4, K grubunda ise 22.17 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Plazma vWF ortalama değerleri

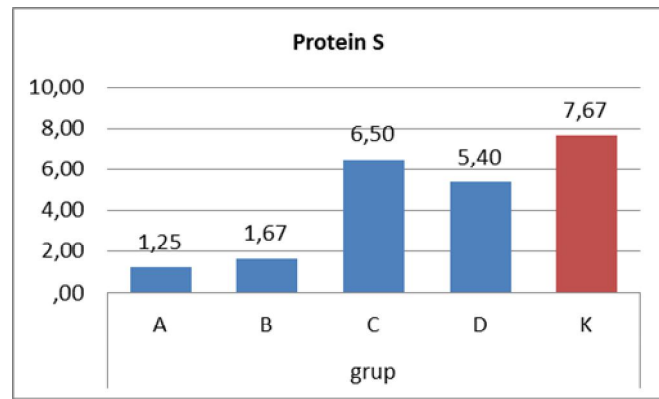
A grubunda vWF değer ortalaması 64.83, B grubunda 72.33, C grubunda 86.5, D grubunda 83, K grubunda ise 62.83 olarak ölçölmüştür. Grup K'ye oranla diğer gruplarda artış olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,1$).

Plazma RCOF ortalama değerleri

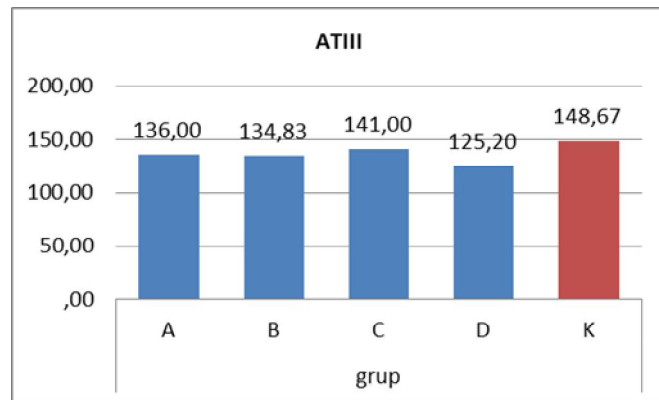
A grubunda RCOF değer ortalaması 63.83, B grubunda 69.00, C grubunda 83.33, D grubunda 83.4, K grubunda ise 61.5 olarak ölçölmüştür. Grup K'ye oranla diğer gruplarda artış olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,1$).



Şekil 14: Plazma Protein C ortalama değerleri (%)



Şekil 15: Plazma Protein S ortalama değerleri (%)



Şekil 16: Plazma AT III ortalama değerleri (%)

Plazma Protein C ortalama değerleri

A grubunda protein C değer ortalaması 4.5, B grubunda 5.83, C grubunda 5.17, D grubunda 3.4, K grubunda ise 3.67 olarak ölçölmüştür. Grup K'ye oranla D grubu hariç diğer gruplarda artış olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,1$).

Plazma Protein S ortalama değerleri

A grubunda Protein S değer ortalaması 1.25, B grubunda 1.67, C grubunda 6.5, D grubunda 5.4, K grubunda ise 7.67 olarak ölçölmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Plazma AT III ortalama değerleri

A grubunda ATIII değer ortalaması 136, B grubunda 134.83, C grubunda 141, D grubunda 125.2, K grubunda ise 148.67 olarak ölçölmüştür. Grup K'ye oranla diğer gruplarda düşüş olmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

5 TARTIŞMA

Laparoskopianın güncel olarak, erken mobilizasyon, daha az doku hasarı, kısa hospitalizasyon süresi, daha az ağrı ve inflamatuvar süreç, azalmış cerrahi stres gibi avantajları ile açık cerrahiye göre üstünlüğü gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin erken başlaması ve doku hasarının az olması neticesinde, açık cerrahiye göre DVT ve PE gibi komplikasyon oranları daha azdır. Fakat laparoskopianın sık kullanıldığı safra kesesi ameliyatları gibi nispeten kısa süren ameliyatlardan sonra bile portal ven trombozu gibi nadir komplikasyonların bildirilmesiyle, CO₂ insuflasyonunun koagulasyon parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Hayvan çalışmaları, PP sonrasında damar duvarında meydana gelen zedelenme sonucu, subendotelyumun koagulasyon ve trombosit aktivasyonuna maruz kaldığını, İAB artışının hepatik dolaşımı ve bilier eksresyonu etkileyerek K vitamini bağımlı koagulasyon sentezini zarara uğratabildiğini göstermiştir [42]. Venöz dönüşün azalmasına bağlı olarak gelişen staz ve basınç artışının, damar duvarında oluşturduğu stresin endotel hasarındaki rolü üzerinde durulmuştur [41]. Bazı otörler ise cerrahi sonrası oluşan hiperkoagulabiliteyi direkt olarak koagulasyon faktörleri bozukluğundan çok vazospazma bağlamıştır. Damar endotelyumunun hasarı ile koagulasyon aktivasyonunun yanısıra, endotelin de salgılanmakta ve vazospazm gelişerek DVT gibi komplikasyonlar artmaktadır denmiştir [43]. Prospektif çalışmalar ışığında laparoskopik kolesistektomi (LK) sonrasında %23-55 oranında asemptomatik DVT saptanmıştır [44,45]. Laparoskopi sonrasında artmış splanknik damar trombozları ise CO₂

insuflasyonunun hemodinamik etkilerine bağlanmıştır. CO₂ insuflasyonu sonucu artan İAB ve ortaya çıkan hiperkapni sempatik vazokonstriksiyon yaparak, periferel rezistansı, arteryal, pulmoner ve pulmoner kapiller wedge basıncını artırır. Bunların etkileriyle kardiyak index düşer, portal venoz kan akımı %70 kadar azalabilir ve staz oluşur [46,47]. Ayrıca glukokortikoidler, interleokinler, tümör nekrozis faktör, adrenalin ve vasopressin laparoskopik ve açık cerrahi sırasında yükselerek hemostazisi etkileyebilir.

Schictroma ve arkadaşları açık ve LK ameliyatları öncesi ve sonrasında çeşitli saatlerde sitokin, koagulasyon ve fibrinolizis parametrelerini incelemişler. Plazma ATIII, protein C ve plazminojen her iki grupta azalmış bulunmuş iken, açık cerrahi grup lehine protrombin parçaları (F1-F2), trombin-antitrombin, fibrinojen, fibrin ve D-Dimer artmıştır. IL 1 β ve IL 6 artışının bu bulgularla ilişkisi gösterilip, IL 1 reseptör antagonisti ve monoklonal IL 6 antikor infüzyonlarının tromboz tedavisinde etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Sonuçta açık cerrahi kadar olmasa da laparoskopik cerrahide de orta derecede hiperkoagulabilite tespit edilmiştir [48]. Bizim çalışmamızda da ATIII ve protein C kontrol grubuna oranla azalırken, fibrinojen artmıştır. D-Dimer açısından belirgin değişiklik olmamıştır. Benzer şekilde LK sonrasında Prisco ve arkadaşları F1-F2, Vecchio ve arkadaşları ise β -Tromboglobulin, PT, fibrinojen ve D-Dimer değerlerinde anlamlı artış göstermişler ama bu değer açık cerrahiye göre daha düşük tespit edilmiştir. Bu hiperkoagülabıl bulgular, trombosit aktivasyonu sonucu α granüllerden salınan β -Tromboglobulin ve protein faktör 4'ün endotel membranındaki heparan sülfata yüksek afinitesi olması ve yapısını bozmasına

bağlanmışır [49,50]. Bizim çalışmamızda fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre yüksek saptanırken D-Dimer parametresinde anlamlı fark izlenmemiştir. Yine Tsiminikakis ve arkadaşlarının prospektive randomize çalışmasında çeşitli koagulasyon ve fibrinolizis parametreleri (PT, PTT, INR, PLT, fibrin, D-Dimer, fibrinojen ve TAT) bakılmış ve TAT, fibrinojen, D-Dimer hem LK hem de açık kolesistektomide yükselmiş, fakat açık cerrahide bu artış daha belirgin olarak bulunmuş [51]. Bizim çalışmamızda ise D-Dimer açısından anlamlı değişiklik saptanmazken kontrol grubuna göre yüksek olan fibrinojen hiperkoagulabil durum oluşturmuştur. Divertikül için yapılan laparoskopik sigmoid kolektomi sonrası portal ven trombozu bildirilen, daha önce normal olan bir hastada protein S işlem sonrası düşük bulunmuştur [40]. Bizim çalışmamızda da protein S değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş gerçekleşmiştir ($p<0.05$). Yukarıdaki çalışmaların yanında Larsen'in gazsız ve konvansiyonel laparoskopik kolesistektomiyi karşılaştırdığı çalışmasında her iki grupta da çözünür fibrin, F1-F2 ve D-Dimer parametrelerinde artış olurken, gruplar arası istatistiksel fark izlenmemiş. Milic'in açık ve LK'yi karşılaştırdığı çalışmada, gruplar arasında ATIII, FVII, D-Dimer açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada dikkat çeken noktalar ATIII ve D-Dimer yüksekliğine eşlik eden, özellikle DVT gelişen 13 hastada belirgin olan FVII değerlerindeki düşüklüktür [52,53]. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuna oranla ATIII değerlerinde azalmayla beraber FVII'de anlamlı artış izlenmiştir. Bir başka çalışmada LK yapılan 25 hastada üst ve alt ekstremiteden alınan venöz kan örneklerinde, çalışmamıza benzer şekilde fibrinojen artışıyla beraber protein S, protein C ve ATIII parametrelerinde azalma

saptanırken gruplar arası istatistiksel fark izlenmemiştir [54]. Martinez-Ramos ise LK sonrası koagulasyon parametrelerinin artmadığını, tam tersine plazma fibrinolitik aktivite ve euglobulin fibrinolitik aktivite artışı ve D-Dimer yüksekliği tespit ederek LK'nin antitrombotik etkisinin olduğunu söylemiştir [39].

CO₂ insuflasyonunun koagulasyon parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmalar genelde hastalar üzerinde ve sıklıkla LK ve kolektomi gibi ameliyatlardan sonra yapılan çalışmalardır. Bu yüzden hasta yaşı, cinsiyeti, hastaya ait komorbid faktörler, kilosu, operasyon süresi, yapılan cerrahi işlemin dokulara verdiği hasar, anestezi ve verilen sıvılar-ilaçlar, ters trendelenburg pozisyonu, parametrelerin farklı sürelerde bakılması, ağrı eşikleri ve hasta mobilizasyonu gibi faktörler çalışmaların sonuçları üzerine etkilidir. Yukarıdaki çalışmaların hiç biri izole CO₂ insuflasyonunun koagulasyon parametreleri üzerine etkileri hakkında fikir vermemekle beraber böyle bir çalışmayı insanlar üzerinde yapmak da imkansız gibi görünmektedir. İşte bu yüzden bu deneysel çalışma planlanıp, kontrol grubuna göre 4 değişik grup oluşturularak, ratlarda farklı basınç ve sürelerde CO₂ insuflasyonunun koagulasyon parametreleri üzerine etkileri gösterilmek istendi. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak tüm koagulasyon ve fibronolitik sistem faktörleri incelendi. Bu deneysel çalışma, farklı sürelerde ve farklı basınç ortamlarında CO₂ insuflasyonunun, fibrinojenden başlayıp ATIII'e kadar 15 farklı koagulasyon ve fibrinolitik parametre üzerine etkilerinin bakılmasıyla - literatürde daha önce böyle bir çalışma yapılmadığından - değerlidir.

Bu çalışmada sırasıyla fibrinojen, FII, FV, FVIII, FIX, FX (D grubu hariç), FXI, FXII, vWF, RCOF gibi koagulasyon parametreleri, CO₂ insuflasyonunun farklı sürelerde uygulandığı 4 grupta da kontrol grubuna göre yüksek değerlere çıkarak hiperkoagulabil durum oluşturmuşlardır. FVII ise sadece 1 saat 12 mm Hg basınç uygulanan (Grup C) ratlarda kontrole göre yüksek çıkmış olup diğer gruplarda normaldir. Üstteki parametrelerden fibrinojen ve RCOF dışındakilerin istatistiksel olarak en yüksek değere grup C'de ulaşmaları, artmış İAB'de bu parametrelerin daha çok uyarılmasına ve pik değerine ulaştıktan sonra kan düzeylerine bakılmasına bağlıyken, aynı basınç ve uzun süreli CO₂ insuflasyonu yapılan D grubunda, C grubuna göre düşük değerlerin olması faktörlerin uzun süre sonunda normale yaklaşmalarına bağlanabilir. Fibrinolitik aktivite açısından bakıldığında D-Dimer, A grubu hariç tüm gruplarda kontrole göre düşükken (D grubunda en düşük), protein C kontrole göre sadece D grubunda düşük izlenmiştir. Protein S, D grubu hariç kontrole göre düşük değerlerde saptanmıştır. ATIII ise kontrol grubuna göre en düşük D grubunda olmak üzere tüm gruplarda düşük bulunmuştur. Bu düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine de patolojik bir durumu ifade etmektedir. Bu sonuçlar eşliğinde CO₂ insuflasyonu yapılan gruplarda protein C hariç tüm gruplarda özellikle de yüksek basınç ve süre uygulanan grupta fibrinolitik aktivitede azalma olarak oluşan pıhtı-trombosün yıkılmasının geciktiği, bunun da tromboembolik olaylara zemin hazırlayabileceği söylenebilir.

Bu deney göstermiştir ki CO₂ insuflasyonu literatür bilgilerindeki çelişkilerin aksine hem koagulasyon faktörlerini uyarması hem de fibrinolitik

sistemi baskılamasıyla tromboembolik olaylara zemin hazırlamaktadır. Özellikle yüksek basıncın ve uzun süre uygulandığı durumlarda bu durum daha da belirgin olmaktadır.

6 SONUÇ

Laparoskopi sırasında uygulanan CO₂ pnömoperitonunun, trombotik faktörler üzerine etkilerinin araştırıldığı bu deneyde;

1. CO₂ insuflasyonunun, farklı süre ve basınçlarda uygulandığı 4 grupta da fibrinojen, FII, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, vWF, RCOF gibi koagülasyon parametreleri, kontrol grubuna göre yüksek değerlere çıkarak
2. FVII sadece 1 saat 12 mm Hg (Grup C) uygulanan grupta yüksek izlenerek
3. ATIII tüm gruplarda kontrol grubuna göre düşük saptanırken, protein C kontrole göre sadece 2 saat 12 mm Hg (Grup D) uygulanan grupta düşük izlenip, Protein S, grup D hariç tüm gruplarda kontrole göre düşük değerlerde saptanarak, hiperkoagülabil bir durum oluşturmuştur.

7 KAYNAKLAR

1. NajmaldinA , Minimal access surgery in paediatrics, Arch Dis Child 1995. 72(2): p. 107-9.
2. Cengiz F, Same Surgery - Altered Techniques; Past, Present and Future of Laparoscopic and Endoscopic Surgery, J Clin Anal Med 2013. 4(1): p. 72-5.
3. Radojcic B,Jokić R, Grebeldinger S, Meljnikov I, Radojić N. History of minimally invasive surgery, Med Pregl. 2009. 62(11-12): p. 597-602.
4. Nezhat F. et al, Triumphs and Controversies in Laparoscopy: The Past, the Present, and the Future, JSLS 2003. 7: p.1-5
5. Göney E, Laparoskopik cerrahinin tarihçesi, T Klin Tıp Bilimleri 1994. 14: p. 79-86
6. Gordon AG, Magos AL, The development of laparoscopic surgery, Ballieres Clin Obstet Gynaecol. 1989. 3: p. 429-49.
7. Litynski GS, Kurt Semm and the fight against skepticism: endoscopic hemostasis, laparoscopic appendectomy, and Semm's impact on the "laparoscopic revolution", JSLS. 1998. 2: p. 309-13.
8. Arora S, Allahbadia GN, Telesurgery: Windows of opportunity, Int J Health Sci (Qassim). 2007. 1(1): p. 81-8.
9. Gans SL, Berci G.Peritoneoscopy in infants and children.J Pediatr Surg. 1973 8(3): p. 399-405.
10. Balık E, Laparoskopik kolorektal cerrahi için gerekli alt yapı ve eğitim, Kolon Rektum Hast Derg 2007. 17: p. 36-45.

11. Schier F, Laparoscopy in children, Springer Verlag Berlin Heidelberg 2003: p. 14-18
12. Ünlü A, Deneysel modelde transperitoneal endoskopik girişimlerde CO₂ emiliminin ve basıncının barsak motilitesi ve kan gazları üzerine etkisi, Tıpta uzmanlık tezi, Eskişehir 2007
13. Kim WW et al, Comparison of immune preservation between CO₂ pneumoperitoneum and gasless abdominal lift laparoscopy.JSLS. 2002. 6(1): p. 11-5.
14. Bergström S, Camera trocar lifting in office gasless laparoscopic sterilization under local anesthesia. Acta Obstetrica et Gynecologica. 2010. 89: p. 975–979.
15. Acar C, Toktaş C, Basic Physiologic Effects of Laparoscopic Surgery, Turk Urol Sem 2010. 1: p. 119-25.
16. Srivastava A, Niranjana A, Secrets of safe laparoscopic surgery: Anaesthetic and surgical considerations.J Minim Access Surg. 2010. 6(4): p. 91-4.
17. Suh MK et al, The effect of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on respiratory mechanics during laparoscopic surgery. Korean J Anesthesiol 2010. 59(5): p. 329-334.
18. Karapolat S et al, Prevention of pulmonary complications of pneumoperitoneum in rats. J Cardiothorac Surg. 2011;8: 6-14.
19. Joris JL, Chiche JD, Lamy ML., Pneumothorax during laparoscopic fundoplication: diagnosis and treatment with positive end-expiratory pressure. Anesth Analg. 1995. 81(5): p. 993-1000.

20. Pacilli M, Pierro A, Kingsley C, Curry JI, Herod J, Eaton S. Absorption of carbon dioxide during laparoscopy in children measured using a novel mass spectrometric technique. *Br J Anaesth*. 2006. 97(2): p. 215-9.
21. Joshipura VP et al. A prospective randomized, controlled study comparing low pressure versus high pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009. 19(3): p. 234-40.
22. Harrell AG, Heniford BT. Minimally invasive abdominal surgery: lux et veritas past, present, and future. *Am J Surg*. 2005. 190(2): p. 239-43.
23. Theodore N, Pappas MD, Alison M, Fecher MD, Principles of Minimally Invasive Surgery, Springer surgery 2008. p. 771-90.
24. Blair AJ, Hunter JG, Minimal invazif cerrahi, Schwartz's cerrahinin ilkeleri 2007. P. 397-418.
25. Baysal Z et al, Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg*. 2009. 44(7): p. 1367-70.
26. Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, Size G, Hoffman KN, Coats RW 2nd, Blattner S. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 1995. 9(3): p. 304-9.
27. Polat C et al, The effect of different intraabdominal pressures on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2003. 17(11): p. 1719-22.

28. Meierhenrich R et al, The effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide on hepatic blood flow during laparoscopic surgery assessed by transesophageal echocardiography. *Anesth Analg.* 2005. 100(2): p. 340-7.
29. Eryilmaz HB et al, The effects of different insufflation pressures on liver functions assessed with LiMON on patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *ScientificWorldJournal.* 2012. p. 1725-75.
30. Neudecker et al, The EAES clinical practice guidelines on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery 2002.
31. Nickkholgh A et al, Signs of reperfusion injury following CO₂ pneumoperitoneum: an *in vivo* microscopy study. *Surg Endosc.* 2008. 22(1): p. 122-8.
32. Ferhanoğlu B, Hemostaz mekanizması, Kanama ve Tromboza Eğilim Semp Dizisi 2003. 36: p. 9-16.
33. Kayaalp O. Antitrombotik ilaçlar: Antikoagulan ilaçlar, antitrombositik ilaçlar ve trombolitik ilaçlar. Kayaalp O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 10. baskı, Ankara: Hacettepe-Taş 2002. p. 583-614.
34. Taşkiran D, Mechanism of hemostasis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005. 1(26): p. 1-8.
35. Guyton AC, Hall JE, Tıbbi Fizyoloji (Çavuşoğlu H, çeviri editörü) 10th ed. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2001. p. 419-29.
36. Dahlbäck B, Blood coagulation. *Lancet* 2000. 355: p. 1627- 32.
37. White RH, The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003. 107: p. 4-8.

38. Çınar GM, Antiplatelet drugs,Turkiye Klinikleri J Med Sci 2005. 1(26): p. 28-34.
39. Martinez-Ramos C. Et al, Changes in hemostasis after laparoscopic cholecystectomy.Surg Endosc. 1999. 13(5): p. 476-9.
40. Baixauli J et al, Portal vein thrombosis after laparoscopic sigmoid colectomy for diverticulitis: report of a case. Dis Colon Rectum 2003. 46(4): p. 550-3.
41. Topal A et al, The effects of 3 different intra-abdominal pressures on the thromboelastographic profile during laparoscopic cholecystectomy.Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2011. 21(6): p. 434-8.
42. Jorgensen JO, Gillies RB, Lalak NJ, Hunt DR, Lower limb venous hemodynamics during laparoscopy: an animal study.Surg Laparosc Endosc. 1994. 4(1): p. 32-5.
43. Jesty J, Nemerson Y. The pathways of blood coagulation. in William's Hematology, 5th ed. New York 1995. p. 1227-38.
44. Kopánski Z, Cienciała A, Ulatowski Z, Micherdziński J.Comparison of thrombosis rate after laparoscopic and conventional interventions with the I(125) fibrinogen test. Wien Klin Wochenschr. 1996. 108(4): p. 105-10.
45. Patel MI, Hardman DT, Nicholls D, Fisher CM, Appleberg M.The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. Med J Aust. 1996. 164(11): p. 652-4.

46. Ishizaki Y et al, Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc.* 1993. 7(5): p. 420-3.
47. Denne JL, Kowalski C, Portal vein thrombosis after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg.* 2005. 15(6): p. 886-9.
48. Schietroma M et al, Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2004. 18(7): p. 1090-6.
49. Prisco D et al, Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis activation of lower grade than does open surgery. *Surg Endosc.* 2000. 14(2): p. 170-4.
50. Vecchio R et al, Modifications of coagulation and fibrinolytic parameters in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2003. 17(3): p. 428-33.
51. Tsiminikakis N et al, Fibrinolytic and coagulation pathways after laparoscopic and open surgery: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2009. 23(12): p. 2762-9.
52. Larsen JF et al, Randomized study of coagulation and fibrinolysis during and after gasless and conventional laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2001. 88(7): p. 1001-5.
53. Milic DJ et al, Coagulation status and the presence of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2007. 21(9): p. 1588-92.

- 54.** Khairy G et al, Haemostatic changes in laparoscopic cholecystectomy: a comparison between upper and lower limb measurements. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2010 Apr;20(2):79-83.

8 ÖZET

Açık cerrahi işlemlerin meydana getirdiği travmanın, trombotik olayların predispozan faktörü olduğu uzun zamandır bilinen bir gerçektir. Daha az doku travmasına sebep olan laparoskopik cerrahide tromboembolik komplikasyonların daha az görülmesi beklenen bir durumdur. Ancak son yıllarda daha da yaygınlaşan laparoskopik cerrahi girişimler sonrasında VTE insidansında meydana gelen artış, araştırmacıları bunun sebebini bulmaya yöneltmiştir. PP'un neden olduğu İAB'taki artış; VKİ akımında ve alt ekstremitelerden venöz dönüşte azalmayla sonuçlanırken, venöz kan basınçlarında ise artışa sebep olmaktadır. Aynı zamanda azalan splanknik dolaşım desuflasyon sonrasında düzelmekte ve damar endotelinde meydana gelen reperfüzyon hasarı trombüs oluşumuna ön ayak olmaktadır. Ratlar üzerinde yapılan bu deneysel çalışmada, düşük ve yüksek İAB değerlerinin farklı sürelerde uygulanmasının pıhtılaşma faktörleri üzerinde yaptığı değişikliklerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Ekim 2012'de GÜDAM'da yaptığımız deneyimizde her biri 6 rattan oluşan; bir kontrol grubu (Grup K) ve 1 saat 6 mm Hg (Grup A), 2 saat 6 mm Hg (Grup B), 1 saat 12 mm Hg (Grup C), 2 saat 12 mm Hg (Grup D) olacak şekilde dört adet de deney grubuyla toplam 5 grup oluşturuldu. Deney sonrası deneklerden alınan plazma örneklerinde fibrinojen, FII (protrombin), FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, vWF, Ristosetin Kofaktör, ProtC, ProtS, ATIII değerleri çalışıldı. Çalışılan parametrelerden FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, ve protein S'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Sonuç olarak CO₂ insuflasyonu ile oluşturulan İAB artışı, fiziksel ve kimyasal hemodinamik

değişikliklere neden olmakta; bunun etkisiyle koagulasyon mekanizmaları aktiflenmekte ve tromboza eğilim artmaktadır.

9 SUMMARY

It is a known fact for a long time that, trauma which is caused by open surgical procedures, is a predisposing factor for thrombotic events.. In laparoscopic surgery, which is known to cause less tissue trauma, encountering with lower tromboembolic complicaitions is an expected situation.

However, recently, the increase in the incidence of venous thromboembolism after widespread use of laparoscopy in surgical procedures have led the researchers to find the cause. The increase in the intraabdominal pressure caused by pneumoperitoneum; results in a reduced flow of vena cava inferior and lower extremities venous return and an increase in venous blood pressure. At the same time reduced splanchnic circulation improves after desufflation and the reperfusion injury which occurs in vascular endothelium is the intiation of the formation of the thrombus . The aim of this experimantal study which is applied on rats, is to determine the differences on the clotting factors over the application of low and high intraabdominal pressure values in different periods of time. In our experiment, there were 5 groups, each consisting of 6 rats; a control group (Group K) and 1 hour 6mm Hg (Group A), 2 h 6mm Hg (Group B), 1 hour 12mm Hg (Group C), 2 hours and 12 mm Hg (Group D). At the end of the experiment, plasma samples taken from subjects and fibrinogen, FII (prothrombin), FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, vWF, ristocetin cofactor, protein C, protein S, ATIII levels are studied. There were statistically significant differences in the mean levels of FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, and

protein S between the groups. As a result, the increase in IAP created by CO₂ insufflation causes physical and chemical hemodynamic changes which activate mechanisms of coagulation and potentiate thrombosis.

10 TABLOLAR, ŞEKİLLER, RESİMLER

TABLOLAR

Tablo 1: Çocuklarda laparoskopik yapılabilen cerrahi işlemler.....	9
Tablo 2: Pnömotorik oluşturmada kullanılan gazlar.....	11
Tablo 3: Pıhtılaşma faktörleri.....	21
Tablo 4: VTE risk faktörleri.....	32
Tablo 5: Deney grupları.....	34
Tablo 6: Koagulan ve antikoagulan faktörlerin plazma miktarlarının ortalama ve standart sapma değerleri.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1: İntrinsik, ekstrinsik ve ortak yol.....	24
Şekil 2: Plazma fibrinojen ortalama değerleri.....	40
Şekil 3: Plazma FII ortalama değerleri.....	40
Şekil 4: Plazma FV ortalama değerleri.....	40
Şekil 5: Plazma FVII ortalama değerleri.....	42
Şekil 6: Plazma FVIII ortalama değerleri.....	42
Şekil 7: Plazma FIX ortalama değerleri.....	42
Şekil 8: Plazma FX ortalama değerleri.....	44
Şekil 9: Plazma FXI ortalama değerleri.....	44
Şekil 10: Plazma FXII ortalama değerleri.....	44
Şekil 11: Plazma D-Dimer ortalama değerleri.....	46

Şekil 12: Plazma vWF ortalama değerleri.....	46
Şekil 13: Plazma RCOF ortalama değerleri.....	46
Şekil 14: Plazma Protein C ortalama değerleri.....	48
Şekil 15: Plazma Protein S ortalama değerleri.....	48
Şekil 16: Plazma AT III ortalama değerleri.....	48

RESİMLER

Resim 1a,1b: İnsüflasyon.....	36
Resim 2: Desüflasyon.....	36

11 ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehmet Celal

Soyadı: Şen

Doğum Yeri ve Tarihi: Samsun / 02.07.1982

Eğitim:

Gazi Üni. Tıp Fak. Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara(Kasım 2007-Mayıs 2013)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul (Ekim 2000-Temmuz 2006)

Samsun Anadolu Lisesi, Samsun (Eylül 1993-Haziran 2000)

Ar İlköğretim Okulu, Samsun (Eylül 1988-Haziran 1993)

Yabancı Dil: İngilizce