

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA PNÖMOPERİTONEUMUN İNTRAVAZAL
FİBRİNOLİTİK AKTİVİTEYE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. KÜRŞAT DİKMEN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AHMET KARAMERCAN

ANKARA – 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA PNÖMOPERİTONEUMUN İNTRAVAZAL
FİBRİNOLİTİK AKTİVİTEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KÜRŞAT DİKMEN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. AHMET KARAMERCAN

ANKARA – 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 Laparoskopik Cerrahi	4
2.2 Laparoskopi Tekniğı	5
2.3 Laparoskopinin Fizyolojisi	8
2.3.1 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	8
2.3.2 Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	10
2.3.3 İmmun Sistem ve İnflamasyon Üzerine Etkileri.....	12
2.3.4 Koagülasyon Sistemi Üzerine Etkileri.....	13
2.3.4 İntestinal Sistem Üzerine Etkileri	15
2.4 Fibrinolitik Sistem	15
2.4.1 Pıhtı eritici sistemin bileşenleri	17
2.4.2 Pıhtı eritici sistem inhibitörleri	20
2.4.3 Trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör antijeni(TAFI).....	23
2.4.4 Fibrinojen ve fibrin parçalanması	31
2.4.5 Pıhtı erimesinin fizyolojisi	31
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1 Cerrahi Prosedür	35
3.2 Gruplar	35
3.3 Parametreler	35
3.3.1 Serum Fibrinojen Düzeyi Ölçümü	36
3.3.2 Serum D-dimer Düzeyi Ölçümü	36

3.3.3 Serum plazminojen aktivator inhibitör-1(PAI-1) düzeyi ölçümü	36
3.3.4 Serum doku plazminojen aktivator (tPA) düzeyi ölçümü	36
3.3.5 Trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitör antijeni (TAFI) düzeyi ölçümü	37
3.4 İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
uPA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PAI-2	: Plazminojen aktivatör inhibitörü 2
α 2-AP	: Alfa 2 anti plazmin
aa	: Aminoasit
EACA	: Epsilon Aminokaproik asit
KC	: Karaciğer
TAFI	: Trombin Aktivatable Fibrinolysis Inhibitor
TAFIa	: Aktive Trombin Aktivatable Fibrinolysis Inhibitor
TAT	: Trombin-antitrombin III kompleksi
APC	: Aktive Protein C
APCR	: Aktive Protein C Rezistansı
APL	: Akut Promiyelositer Lösemi
AML	: Akut Miyelositer Lösemi
aPTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
CLT	: Clot Lysis Time
CRP	: C-Reaktif Protein
DİK	: Dissemine Intravasküler Koagulasyon
PC	: Protein C
PS	: Protein S
PE	: Pulmoner Emboli
DVT	: Derin Ven Trombozu
PGI2	: Prostosiklin
PTZ	: Protrombin Zamanı
TF	: Tissue Factor
TFPI	: Tissue Factor Pathway Inhibitor
TM	: Trombomodulin

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Fibrinolitik Sistem ve Plazminojen Aktivasyonu / İnhibisyonu

Şekil 2. Trombin tarafından active edilebilen fibrinolitik inhibitor (TAFI)

Şekil 3: Fibrin oluşumu ve çözünmesinin şeması

Resim 1: CO₂ gazının 8-12 mmHg basınç oluşturacak şekilde insüflatör aracılığı ile verilmesi

Resim 2: İnsüflasyonla pnömoperitoneum 30-60 dakika devam ettirilmesi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Tüm Grupların Ortalama Fibrinojen Değerleri

Grafik 2: Tüm Grupların Ortalama D-dimer Değerleri

Grafik 3: Tüm Grupların Ortalama PAI-1 Değerleri

Grafik 4: Tüm Grupların Ortalama tPA Değerleri

Grafik 5: Tüm Grupların Ortalama TAFI Değerleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tüm Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Tablo 2: Grup I ve Grup II Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 3: Grup 1 ve Grup 3 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 4: Grup 1 ve Grup 4 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 5 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 6: Farklı Sürelerde Düşük Basınç Uygulanan Grup II ve Grup III Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 7: Farklı Sürelerde Aynı Basınç Uygulanan Grup 4 ve Grup 5 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 8: Aynı Sürede Farklı Basınç Uygulanan Grup 2 ve Grup 4 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 9: Aynı Sürede Farklı Basınç Uygulanan Grup III ve Grup V Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

ÖZET

Ratlarda pnömoperitoneumun intravazal fibrinolitik sisteme etkisi

Amaç: Pnömoperitoneumla ilişkili tromboembolik olaylar veya intravazal fibrinolizis artışı arasındaki etyolojik farkların hangi faktörlerle ilişkili olduğu açık değildir. Bu çalışmada pneumoperitoneum süresi ve pneumoperitoneum oluşturmak için kullanılan basınç düzeyi ile ilişkili olarak koagülasyon kaskadı ve fibrinoliziste yer alan parametrelerin pneumoperitoneum ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyaller ve Metodlar: Çalışma 5 grup ve her grupta 6 rat olacak şekilde oluşturuldu. Pneumoperitoneum düşük basınç (8 mmHg), normal basınç (12 mmHg) ve 30, 60 dakika olarak farklı sürelerde oluşturuldu. Grup 1 de hiçbir işlem uygulanmadı. Belirlenen sürenin bitiminde tüm ratlardan fibrinojen, D-dimer, doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen activator inhibitor-1 (PAI-1) ve trombinle aktive edilebilen fibrinoliz inhibitor antijeni (TAFI) ölçümü için kan numuneleri alındı.

Bulgular: tPA özellikle kısa süreli 12 mmHg basınç uygulanan grup IV'de yüksek iken uzun süreli 12 mmHg basınç uygulanan grup V'de düşük olarak bulundu ($p=0.04$). Tüm gruplarda TAFI değerlerinde düşme gözlenmekle birlikte özellikle basıncın arttığı ve 12 mmHg basıncın uzun süreli uygulandığı grupta bu düşüş istatistiksel olarak daha anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$). Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde fibrinojen, D-Dimer, PAI-1 değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tartışma: Sonuç olarak pnömoperitoneumun koagülasyon sistemi üzerine olan etkilerinin, uygulanan basınç ve süreye bağlı olarak değişebileceği ortaya konulmuştur. Standart basınçlarda dahi sürenin uzaması özellikle fibrinolizis ile ilişkili komplikasyonları artırabilir. Pnömoperitoneum sırasında süre ve basınç değişikliği koagülasyon sisteminde değişikliğe neden olabilir.

Anahtar kelimeler: Pnömoperitoneum, süre ve basınç, fibrinolizis, rat



ABSTRACT

The effect of pneumoperitoneum on intravascular fibrinolytic system in rats

Aim: The etiological differences in thromboembolism and intravascular fibrinolysis in pneumoperitoneum is still unclear. In the present study; it is aimed to investigate the role of intraabdominal pressure and coagulation cascade and fibrinolysis in pneumoperitoneum.

Materials and Methods: 30 rats were divided into 5 groups. Low pressure pneumoperitoneum group (8 mmHg), conventional pressure pneumoperitoneum group (12 mmHg) in 30 and 60 minutes. Group 1 did not undergo any procedure. At the end of designated time intervals blood samples were drawn to determine fibrinogen, D-dimer, tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and thrombin activating fibrinolysis inhibitor antigen (TAFI) levels.

Results: tPA was significantly higher in standard pressure short duration group when compared to standard pressure long duration group ($p=0.04$). TAFI was reduced in all groups but was especially reduced in the group with standard pressure long duration ($p<0.05$). There were no significant difference among the groups in terms of D-dimer, PAI-1 and fibrinogen levels among the groups ($p>0.05$).

Discussion: Finally effects on the coagulation system of pneumoperitoneum which is conducted by the pressure applied and time variants have been identified. Time delay even under standard pressures, could raise up fibrinolysis related complications. Pneumoperitoneum of the coagulation system can be changed by

duration of time and pressure.

Key words: Pneumoperitoneum, time and pressure, fibrinolysis, rat



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Laparoskopi tekniği, cerrahi pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durumun sebebi laparoskopinin belirgin avantajlarının olmasından kaynaklanır (1,2). Postoperatif ağrının az olması, yara iyileşme süresinde kısılma, postoperatif yapışıklıkların az görülmesi, hastanede yatış süresinin kısalığı, normal hayata hızlı dönüş ve bunun neticesinde iş gücü kazanımı ve maliyet azalması gibi nedenler avantajları arasında sayılabilir (3,4,5). Ancak bu avantajlarının yanısıra her hangi bir cerrahi travmanın oluşturacağı etkilere benzer şekilde laparoskopik cerrahi prosedürlerde bazı sistemler üzerine olumlu ya da olumsuz etkilere neden olur. Bunlardan biride koagülasyon sistemidir.

Koagülasyon kaskadı fibrin oluşumu ile sonuçlanır ve bir çok kompleks mekanizmalar sayesinde fibrin yıkılması gerçekleşir (6). Fibrin pıhtılarının intravasküler alanda oluşumunun engellenmesi pıhtılaşma sistemin önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Bu olayın aktivatörleri doku plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA) dır. Ayrıca plazminojen activator inhibitor-1 (PAI-1) ve plazminojen activator inhibitor-2 (PAI-2) sistemin aktivitesini regüle etmektedir. Sistemdeki denge iki yönlü olarak bozulabilir ve bu durum klinikte kanamaya eğilim veya artmış prokoagülan aktivite olarak karşımıza çıkabilir (6).

Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ya da inhibisyonu intraoperatif veya postoperatif komplikasyonları önemli derecede arttırır (7). Cerrahi sonrası meydana gelen tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık, koagülasyon sisteminde oluşan iki önemli değişiklik nedeniyle gerçekleşir. Bu değişikliklerden

birincisi hiperkoagülabiliteye eğilimdir (8). İkinci değişiklik ise, fibrinolizisin başlangıçta artışı ve takibinde düşme olmasıdır (9).

Açık cerrahi sırasında oluşan koagülasyon sistemindeki değişiklikleri değerlendiren bir çok çalışma vardır (8-12). Açık cerrahi sonrası meydana gelen derin ven trombozu riski yaklaşık %40-80 ve pulmoner emboli riski de %1-5 kadardır (7,13). Laparoskopik cerrahide tromboembolik komplikasyonlar az görülmesine rağmen pnömoperitoneum ve operasyon sırasında hastaya verilen ters trandelenburg pozisyonu kalbe venöz dönüşü azaltır ve alt ekstremitelerde venöz dönüşte yaklaşık olarak %30-40 oranında azalmaya neden olarak derin ven trombozu için yatkınlık yaratabilir (14,15). Ancak laparoskopik cerrahide doku hasarının az olması ve bu nedenle doku iyileşmesinin kısa sürmesi, cerrahi travmanın genişliği, cerrahi uygulanan bölge, cerrahinin süresi ve postoperatif immobilizasyon süresinin kısa olması gibi sebeplerden ötürü fibrinolitik sistem üzerindeki değişiklikler açık yöntemlere göre %0,2-2 oranında daha azdır (15).

Tromboembolik komplikasyonlarda azalma, laparoskopik cerrahinin intravazal fibrinolitik aktiviteyi artırması ile açıklanabilir (16). Bu etki değişik klinik çalışmalarda özellikle kalp kapak replasmanı yapılan ve warfarin kullanan hastalarda, operasyon öncesi warfarinin kesilmesine ve INR'nin normal olmasına rağmen görülen hemorajik komplikasyonların artması ile de ortaya konulmuştur (16,17).

Literatürde tromboembolik ve hemorajik komplikasyonların pnömoperitoneum ile ilişkisini değerlendiren çok az çalışma vardır ve bu nedenle hangi mekanizmalar ile bu komplikasyonların oluştuğu hala açıklanabilmiş

değildir (18-21). Laparoskopik cerrahide kullanılan pneumoperitoneumun süresinin ya da uygulanan basınçtaki değişik ile hemostatik sistemdeki değişiklikleri açıklamak mümkün müdür? Bu çalışmada pnömoperitoneumun süresinin ve gaz basıncının fibrinolitik aktivite ve koagülasyon kaskadı üzerine ne şekilde etki ettiğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopinin tarihçesi neredeyse bir asır önceye dayanmaktadır (22). 1901 yılında Dimitri Ott isimli bir Rus jinekolog minimal bir insizyon ile periton boşluğuna girerek karın içini incelediğini belirtmiş ve bu işleme “Ventroscopy” adını vermiştir (23-25).

George Kelling, köpeklerde karın içine bir ponksiyon iğnesi sokmuş, bu iğne yardımıyla hava ile periton boşluğunu şişirmiş, daha sonra Nitze ve Leiter tarafından geliştirilen sistoskoplara karın içi daha net gözlenmiştir. Kelling’in yaptığı bu uygulama, bugünkü laparoskopi kavramına daha yakın olduğu için, birçok bilirmiş tarafından ilk laparoskopik girişim olarak kabul edilmektedir (23).

Torasik ve peritoneal boşlukların gözlemlenmesi olarak kullanılan “Laparothorakoskopie” terimini ilk olarak Jacobeauss tariflemiştir (26). Bu terimlerin tariflenmesinden sonra gelişmeler enstrümantasyonların gelişimine yoğunlaşmış, 1912’de Nordentoft trokar endoskopu, 1921’de Goetze insüflatörü geliştirmiştir (23). İlk pnömoperitoneum hava kullanılarak oluşturulurken, 1924’te İsviçreli R. Zollikofer tarafından oksijen veya nitrojen yerine, patlamaması ve peritondan kolay emilmesi nedeniyle karbondioksit gazının kullanımı önerilmiştir (27).

Laparoskopik olarak karın içi yapışıklıkların ayrılması ilk olarak Alman

cerrah C. Fervers tarafından 1933'te gerçekleştirilmiştir. İlk terapötik laparoskopiyi gerçekleştiren Fervers, pnömoperiton için karın içine oksijen ensüfle ettiği bir hastasında adhezyon serbestleştirmesi için elektrokoter kullandığı anda karın içinde bir patlama olmuş ve bu olaydan sonra Fervers, pnömoperitoneum için filtre edilmiş hava kullanımını önermiştir (23).

1972'de H.Coutnay Clarke hemostazda laparoskopik sütür tekniğini kullanmış, 1982'te Semm ilk laparoskopik apendektomiyi yapmıştır (28,29). İlk laparoskopik kolesistektomiyi 1987'de Philippe Mouret gerçekleştirmiştir ve 1988'de Prof. F.Dubois ilk video laparoskopik kolesistektomi serisini yayımlamıştır (23,30). Bu olumlu gelişmeler laparoskopik cerrahinin mide, kolon, özefagus, rektum, dalak ve ekstraperitoneal alandaki cerrahi girişimlerde de kullanılmasını sağlamıştır.

2.2 Laparoskopi Tekniği

Laparoskopik girişimler, cerrahi görüş alanı oluşturmak amacı ile intraperitoneal ya da ekstraperitoneal olarak, akım debisi ile ortalama ve maksimum basınçları ayarlanabilen gaz pompaları ile kimyasal tepkimelere girmeyen bir gazla şişirerek elde edilen boşluklarda yapılır.

Laparoskopik işlem, karına giriş için karın duvarının iki çamaşır klempisi veya karın duvarının el ile kaldırılmasını takiben Veress iğnesi adı verilen özel yaylı bir iğnenin karın boşluğuna yerleştirilmesi ile başlar (31,32). Bu iğne ile karın duvarından geçerken cerrah iki farklı tabakadan geçtiğini hisseder; bu tabakalar faysa ve peritondur. İğnenin yerleştirilmesinden sonra cerrah, iğneye içinde serum fizyolojik konmuş bir enjektör takarak enjekte eder. Serum fizyolojinin herhangi bir

kuvvet uygulanmaksızın karın içine geçişi sağlandıktan sonra optik kameranın kullanılması için 5 mm ya da 10 mm lik trokar yerleştirilir (33).

Bazı durumlarda direkt peritoneal giriş (Hasson) tekniği kullanılır (34). Bu teknikte göbek üzerine küçük bir kesi yapılır. Faysa ve periton görülerek kesilir ve karın duvarına yapışık olmayan bir barsak ve başka bir organ olmadığı tespit edilerek her iki tarafından faysa sütürlerle asıldıktan sonra trokar yerleştirilir (34). Ayrıca, daha önce karın ameliyatı geçirmiş hastaların bir kısmında karına giriş oldukça risklidir. Bu nedenle yukarıda bahsedilen iki tekniğin haricinde Veress iğnesi için en güvenli yer sol üst kadrındaki subkostal bölgedir.

Karın içine girildikten sonra kullanılacak gaz, bir insüflatör vasıtasıyla dakikada 1 litre akım hızıyla ortalama 4-6 litre gaz verilir. Hedeflenen ortalama basınç 10-12 mmHg' dır (35,36). Pnömoperitoneumu takiben çapları 5 veya 10 mm olan trokarlar karın boşluğuna yerleştirilir (33).

Laparoskopun uçları değişik açıdadır. Düz uçlu teleskoplar düz görüş (0 derece), açılı uçlu teleskoplar ise oblik görüş (30 veya 45 derece) sağlar (37). Skopun bu şekilde açılı olması tek trokar yerinden teleskopun döndürülmesiyle görüntü alanı değiştirilerek daha geniş alanların görüntülenmesine imkan sağlamasıdır. Işık, endoskopa fiberoptik ışık kablosu ile iletilir ve uygun aydınlatmayı sağlamak için çok parlak ışık kaynakları (300 Watt) gereklidir.

İnsufle edilen gazın seçiminde, gazın kandaki çözünürlüğü, doku permeabilitesi, yanıcı özelliği, maliyeti ve yan etki oluşturma potansiyeli göz önüne alınır. İdeal bir gaz fizyolojik olarak etkisiz, renksiz ve akciğerlerden

kolayca atılabilir özelliklerde olmalıdır. Pnömooperitoneum yapmak amacıyla hava, oksijen, azot protoksit, nitrojen, helyum ve argon gazları denenmiştir (35,36). Karbon dioksit gazı günümüzde en çok kullanılan gazdır (38). Karbon dioksit gazının diğer gazlara göre avantajı; yanıcı ve patlayıcı olmaması, dokulara hızlı diffüzyonu ve nispeten ucuz olmasıdır. Gaz embolisi, pnömooperitoneum yapmak amacıyla kullanılan gazların en önemli komplikasyonudur. Karbon dioksit gibi hızla absorbe olan bir gaz, sağ ventrikül çıkışında persistan hava yolu obstrüksiyonuna daha az neden olur. Karbon dioksitin en önemli dezavantajı solüsyonlar içinde hızla çözünmesi, hiperkapni ve asidoz gibi biyolojik olarak istenmeyen etkilere yol açmasıdır (35). Fakat bu etkileri ileri derecede solunum ve kardiyak patolojisi olmayan kişilerde minimal düzeydedir. Bu nedenle günümüzde halen en çok tercih edilen gaz karbon dioksittir. Kullanılacak gazın karbon dioksit dışında ne olabileceğinin düşünülmesinden ziyade gazın ısısının vücut sıcaklığı ile aynı olması gerektiğini ve böylece görüntünün daha net olacağı yönünde gelişmeler vardır.

Azot protoksit en sık kullanılan ikinci gazdır. Daha az peritoneal irritasyona neden olurken kardiyak disritmilere yol açması istenmeyen bir özelliğidir. Azot protoksitin ameliyathane ortamına kaçacağı ameliyathanede çalışanlar üzerinde de istenmeyen etkilere neden olabilir (39). Helyum inert bir gazdır, karından absorbe edilemez ve gaz embolisi riski en fazla olan (40,41) gazdır. Oksijenin yüksek yanıcı özelliği kullanılmasını engeller.

2.3 Laparoskopinin Fizyolojisi

Pnömoreperitoneumun fizyolojik etkileri, karın içine uygulanan basınçtan ve kullanılan gazın özelliklerinden kaynaklanır. Karbon dioksit ile yapılan pnömoreperitoneum sırasında transperitoneal emilim olur ve sonrasında serum karbon dioksit (PCO₂) seviyesinde artış saptanır. Bu karbon dioksit'in yüksek difüze olabilen doğası sonucudur. Karbon dioksit, bir kere emilime uğradıktan sonra ilk olarak serum pH tampon sistemleri tarafından tamponlanmaya çalışılır. (CO₂ + H₂O ↔ H₂CO₃ ↔ H⁺ + HCO₃⁻). Serum pH'sı, bu tamponlama reaksiyonuna ek olarak karbon dioksit'in akciğerlerden atımı ile de dengede tutulmaya çalışılır. Eğer karbon dioksit'in atılması yetersizse, sistemik asidoza neden olur. Sistemik hiperkapni de birçok organ sisteminin fonksiyonunu etkiler. Laparoskopik operasyonlar ile açık operasyonlar karşılaştırılacak olursa, peroperatif ve postoperatif farklı fizyolojik etkiler saptanır. Bir hastada, laparoskopik cerrahi bir işlem uygulanması düşünülüyorsa, hastaya ait komorbid durumların varlığının tanımlanması ve değerlendirilmesi önemlidir. Laparoskopik cerrahinin fizyolojik etkisi her organ sisteminde farklı sonuçlara neden olabilmektedir (42).

2.3.1 Kardiyovasküler sistem: Laparoskopik cerrahi operasyonlarda yapılan cerrahi işlemin etkilerinin haricinde, kardiyovasküler sistem üzerine hem mekanik hem de kimyasal etkileri vardır. Kan basıncı ve kardiyak output yeterli doku perfüzyonunu gösteren parametrelerdir ve preload ve afterload'tan etkilenirler (42).

Pnömoreperitoneum sırasında, santral venöz basıncında ve pulmoner

kapiller kama basıncında artış olur. Bu parametrelerde rakamsal olarak artış olmasına rağmen, doğrudan ölçümlerde, kardiyak odacık dolumu azalmaktadır. Santral venöz basınç ve pulmoner kapiller kama basıncı preload için belirteçlerdir. Bu sebeple pnömoperitoneum sırasında, kardiyak dolumu yansıtan ölçümlerde artış söz konusu iken aslında ölçülen venöz dönüş azalmıştır (42,43).

Karın içi basıncın artışı ortalama arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte artışa neden olur (42,44). Bazı humoral faktörlerin (vazopressin, katekolaminler) salınması ve insüfle edilen gazın direkt aortik basısı ile afterload'ta ölçülebilen artışa neden olur.

Kardiovasküler performans üzerine bu fizyolojik etkiler direkt olarak kardiyak output'u etkiler. Birçok çalışmada çoğunlukla kullanılan 10-12 mmHg basınçlarında kardiyak output'ta herhangi bir değişiklik gösterilmemiştir. Laparoskopik kolesistektomi sırasında hastalarda karın içi basınç 7,5 mmHg ve 15 mmHg olacak şekilde iki grup oluşturulmuş ve düşük basınç uygulanan hasta grubunda kardiyopulmoner fonksiyonların daha az etkilendiği saptanmıştır (45).

Ayrıca, pnömoperitoneum sırasında mezenterik kan akımı da azalır. Deneysel çalışmalarda, pnömoperitoneum sırasında superior mezenterik arter, hepatik ve renal arterlerin kan akımında azalma tespit edilmiştir. Klinik karışıklıklar en çok renal perfüzyon üzerinedir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda idrar miktarı azalır. Pnömoperitoneum indüksiyonundan sonra plazma renin aktivitesinde artış saptanır. Karın içi basınç artışı ve renal damarlara baskıya bağlı olan bu artış, sonuçta idrar miktarının azalmasından sorumlu olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan sağlıklı hastalarda renal perfüzyonda bu azalmaya

bağlı hiçbir ek klinik cevap görülmez (42,46). Ancak karın içi basınç 20 mmHg'den fazla ise renal fonksiyonlar ve idrar çıkışı ciddi şekilde etkilenir. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı, renal vasküler direncin artması, glomerüler filtrasyon gradientinin azalması ve kardiyak outputun azalması nedeniyle düşüş gösterebilir (47,48).

2.3.2 Solunum sistemi: Solunum sistemi üzerine pnömoperitoneumun fizyolojik etkileri kullanılan gazın özgün etkilere ve basınca özgün etkilere göre değişiklik göstermektedir.

İlk insüflasyonla birlikte karın içi basıncın artması diyafragmanın yukarı doğru itilmesine neden olur. Bu itilme, toraks içi basıncı artırır ve sonuç olarak inspiriyum sayısı artar. Bu durumda fonksiyonel rezidüel kapasite ve pulmoner kompliyans azalır, inspiriyum basıncı artar. Bardoczky ve arkadaşları karbon dioksit insüflasyonu ile laparoskopik ameliyat geçirmiş yedi sağlıklı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, pnömoperitoneumun başlatılmasından sonra havayolu pik ve plato basınçları sırasıyla %50 ve %81'e kadar artış göstermiştir. İntraabdominal basıncın yüksek olduğu süre boyunca bronkopulmoner kompliyansın neredeyse %50 oranında azaldığını göstermişlerdir (49).

Ayrıca insizyon yerlerinde ağrı, karın duvarı gerilebilirliğinin azalması, parietal peritonun zedelenmesine bağlı gelişen enflamasyon, operasyondan sonra diyafragma altında rezidü karbon dioksit birikimi ve çıkan inhibitör refleksler diyafragmatik fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (50). Diyaframadaki bu bozukluk toraks içi artışının devam etmesi ile sonuçlanır.

Laparoskopi sonrası ağrı, sağ ve/veya sol epigastrik bölgelerde, sağ

ve/veya sol alt kadrarlarda, sırtta ve omuzlarda göröllebilir. Ancak en sık olarak sağ üst epigastrik bölgede saptılır. Bu ağrıyı oluşturacak nedenler arasında; peritonun hızlı bir şekilde gerilmesine bağılı olarak bazı küçük damarların yırtılması, sinirlerin travmatik traksiyonu ve enflamatuvar mediyatörlerin salgılanması gelir. Bu ağrı, operasyon sonlandırılmadan önce diyafragma altı gazın aspirasyonu ve diyafragma altına lokal anestesii uygulamasıyla azaltılabilir (51).

Pnömoreperitoneumun solunum sistemi üzerine mekanik etkilerinin yanında kimyasal etkileri de mevcuttur. Karbon dioksit, dolaşıma peritoneal zardan hızla absorbe olarak geçer. Dolaşımda karbonik asit üretilir ve bu durum respiratuvar asidoza neden olur (52). Kısa laparoskopik işlemler sırasında vücut tamponları, karbon dioksit'i absorbe eder ve hiperkarbi veya respiratuvar asidoz gelişimini azaltır (52). Tamponlar doyduğunda respiratuvar asidoz gelişir ve solunum sistemi karbon dioksit absorpsiyonunu ve bu tamponlardan serbestleşmesini üstlenir.

Normal solunum fonksiyonları olan hastalarda bu durum kolaylıkla tolere edilebilir. Eğer gereken solunum sayısı dakikada yirminin üzerindeyse gaz değişimi daha az etkili olabilir ve hiperkarbinin artmasına neden olabilir (53). Buna karşın, eğer vital kapasite çok artarsa barotravma ihtimali artar ve solunum hareketleri nedeniyle ameliyat alanında kısıtlanma ortaya çıkar. Bazı durumlarda insüfle edilen gaz boşaltılarak veya intraabdominal basınç azaltılarak, anesteziye hiperkarbiyi düzeltilmesi için zaman tanımak gerekebilir (54). Hafif respiratuvar asidoz muhtemelen önemsiz bir problem olmakla birlikte daha ağır respiratuvar asidozun kardiyak aritmilere neden olduğu bildirilmiştir (55). Ayrıca hiperkarbi taşikardiye

neden olur ve sistemik vasküler direnci arttırır, buna bağı kan basıncı ve myokardın oksijen gereksinimi artar (52,55).

Laparoskopik ve açık kolesistektomilerin karşılaştırıldığı birçok çalışmada, laparoskopik kolesistektomilerde, pulmoner komplikasyonların daha az olduğu görülür. Karayiannakis ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volümü (FEV 1), zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF 25-75), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV), total akciğer kapasitesi (TLC) ve hava yolu direnci (RAW) değerlerini içeren solunum fonksiyon testleri laparoskopik ve açık prosedürle kolesistektomi yapılan hastalara ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası uygulanmış ve bu değerlerin çoğunda her iki grupta da anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Ancak, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası dönemde FRC, FEV 1, FVC ve FEF 25-75 değerlerinde açık kolesistektomi uygulanan hastalara oranla daha az miktarda düşme olmuştur. Aynı hasta grubunda yapılan kan gazı analizlerinde, laparoskopik kolesistektomilerde daha iyi oksijenlenme saptanmıştır. Hastaların postoperatif çekilen akciğer grafilinde, açık kolesistektomi yapılan grupta, laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalara oranla daha fazla ve daha ciddi atelettaziler saptanmıştır (56).

2.3.3 İmmün sistem ve inflamasyon: Genel anestezi altında yapılan operasyonların hemen tümü yapılan işlemin büyüklüğüne bağı olarak immün sistemde ciddi bir baskılanma ile sonuçlanırken, laparoskopik cerrahi immün sistemde önemli bir baskılanmaya yol açmadığından daha az ağrı ve hızlı iyileşme ile sonuçlanır. Cerrahi ya da travmaya fizyolojik cevap olarak stres hormonlarında

ani bir yükselme oluşurken, hücrel immün cevapta ise baskılanma oluşur (42). Açık cerrahi ile periferik kanda lökosit sayısı artarken, T-hücre proliferasyonu ile ölçülen hücrel immünite ise baskılanır. Yapılan çalışmalar laparoskopik cerrahi sırasında IL2, interferon gama ve TNF düzeylerinin daha az baskılandığını göstermiştir. CRP, operasyondan sonraki 4-12 saatte yükselirken 24-72 saatte pik yapar. Açık cerrahiye oranla laparoskopik cerrahi sonrası CRP artışı daha az olmaktadır. IL-6 cerrahi travmanın şiddetine bağlı olarak yükselen önemli bir sitokindir ve yapılan çalışmalar CRP gibi laparoskopi sonrası bu artışların daha az olduğunu göstermiştir. Özellikle immün yetmezliği olan hastalarda laparoskopik cerrahinin avantajlı olduğu bu veriler ışığında söylenebilir (57).

Cerrahi travma sonrası meydana gelen enflamasyon, fibrin yapışıklıklarına ve adhezyonlara neden olmaktadır. Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açık kolesistektomi ile laparoskopik kolesistektomi karşılaştırılmış ve laparoskopik grupta epinefrin, norepinefrin, IL-1 β , IL-6 ve plazma glukoz seviyelerinde kortizol ve katekolamin seviyelerinde daha az artış saptanmıştır (58). Bu da laparoskopik gruptaki hastalarda daha az cevaba ve daha az doku zedelenmesine işaret eder (42,59).

2.3.4 Koagülasyon sistemi: Cerrahi travma, koagülasyon sistemde önemli değişikliklere neden olur. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ya da inhibisyonu intraoperatif veya postoperatif komplikasyonları önemli derecede artırır (7). Laparoskopik cerrahide doku hasarının az olması ve bu nedenle doku iyileşmesinin kısa sürmesi gibi sebeplerden ötürü laparoskopik cerrahi yöntemlerin hemostazis üzerindeki değişiklikleri açık yöntemlere göre daha azdır.

Cerrahi sonrası meydana gelen tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık, koagülasyon sisteminde oluşan iki önemli değişiklik nedeniyle gerçekleşir. Bu değişikliklerden birincisi hiperkoagülabiliteye eğilimdir (8). İkinci değişiklik ise, fibrinolizisin başlangıçta artışı ve takibinde aktivitesinde düşme olmasıdır (9).

Açık cerrahi sırasında oluşan koagülasyon sistemindeki değişiklikleri değerlendiren bir çok çalışma vardır (8-12). Açık cerrahi sonrası meydana gelen derin ven trombozu riski yaklaşık %40-80 ve pulmoner emboli riski de %1-5 kadardır (8,13). Laparoskopik cerrahide tromboembolik komplikasyonlar az görülmesine rağmen pnömoperitoneum kalbe venöz dönüşü azaltır ve alt ekstremitelerde venöz göllenmeye neden olarak derin ven tromboz için yatkınlık yaratabilir (14,15). Jorgenson ve arkadaşları deney hayvanlarında yaptıkları bir çalışmada, ultrasonografi ile femoral kan akımını ölçmüşler ve insüflasyon basıncını 10 mmHg'den 20 mmHg'ye yükselttiklerinde kan akımının daha da azaldığını saptamışlardır (42). Bu nedenle laparoskopik cerrahi uygulanacak hastalara rutin tromboemboli profilaksisi (düşük molekül ağırlıklı heparin, varis çorapları, intraoperatif pnömotik çoraplar ve erken dönem hasta moniterizasyonu) açık yöntemlerde olduğu gibi uygulamak gerekir.

Literatürde laparoskopik ve açık cerrahinin koagülasyon sisteminde oluşturacağı değişiklikleri inceleyen çok az miktarda randomize çalışma vardır (18-21). Bazı çalışmalarda fibrinojen düzeylerinin düşmesi açık cerrahiye oranla laparoskopik cerrahide daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu durum laparoskopik cerrahide fibrinolitik sistemin erken dönemde aktivitesi ile

sonuçlanır (60).

2.3.5 İntestinal fonksiyon: Laparoskopi sırasında sistemik enflamasyonun az olaması ve neticesinde proinflatuar sitokin deşarjının az olması ile fibrin oluşumu ve adhezyonlar az görülmektedir. Ameliyat sonrası barsak fonksiyonlarının özellikle peristaltizmin açık yöntemlere oranla daha çabuk geri geldiğı gösterilmiştir. Özellikle bu durum tüm yapılan operasyonlar için önemlidir, çünkü iyileşme ve hastanede kalış süresini anlamlı ölçüde etkilemektedir (42). Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi grubu açık kolesistektomi grubuyla karşılaştırılmış ve laparoskopik grupta 24 saat daha erken oral gıdaya geçilebileceğini göstermişlerdir (59).

2.4 FİBRİNOLİTİK SİSTEM

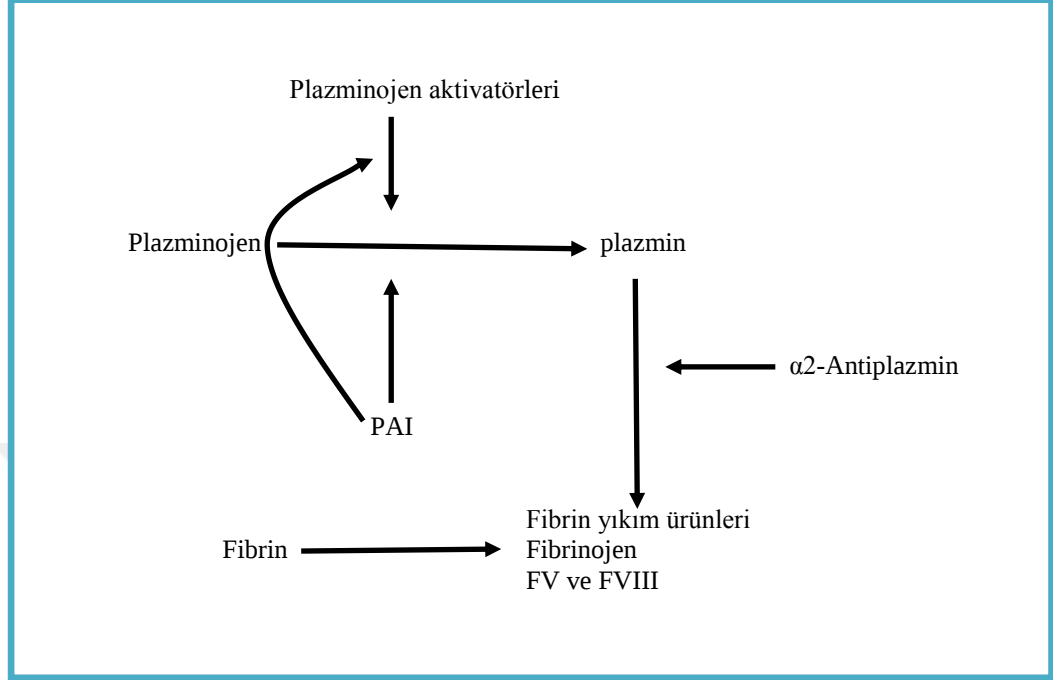
Fibrinin eritilmesi fibrinolitik sistem tarafından sağlanır. Fibrinolitik sistem;

1. Hasarlı vasküler alandan kan kaybı
2. Fibrin oluşumu
3. Fibrinin uzaklaştırılması
4. Devam eden reaksiyonlar zinciri sonucunda kan akımının restorasyonu üzerine kurulu mekanizmalar ile sağlanır (61).

Bir β globulin olan plazminojen plazmada inaktif bir proenzim olarak bulunur. İnaktif olan plazminojen aktif enzim şekli olan plazmine dönüşür ve fibrini, fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Kanda iki farklı plazminojen aktivatörü bulunur. Bunlar, doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi

plazminojen aktivatörüdür (uPA). Bu plazminojen aktivatörlerinin inhibisyonu plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2 (PAI-1 ve PAI-2) tarafından sağlanır. Bu aktivatör ve inhibitörlerin esas yapım yeri endoteldir. Fibrin pıhtısına absorbe edilmiş plazminojen, bu aktivatörler tarafından plazmine çevrilir. Plazmin, tripsine benzeyen bir proteolitik enzimdir. Fibrin dışında en başta fibrinogen olmak üzere diğer bazı pıhtılaşma faktörlerini (FV ve FVIII) ve pıhtılaşma sisteminde rol almayan başka proteinleri de hidrolize edebilir. Plazminin fibrin polimerini parçalaması sonucu fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar. D-dimer, FXIIIa'nın çapraz bağladığı fibrinin parçalanmasıyla oluşan spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Fibrin yıkım ürünleri antitrombinik etki gösterirler, fibrin polimerizasyonunu bozarlar ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Monosit-makrofaj sistemi fibrin yıkım ürünlerinin dolaşımdan temizlenmesini sağlar. Plazmada serbest plazminin zararlı etkilerini önlemek için inhibitörler bulunur. Plazminin en önemli inhibitörü α_2 antiplazmin'dir. α_2 antiplazmin (α_2 -AP), plazmini hızla bağlar ve inaktive eder. α_2 -AP'nin bir kısmı da fibrin polimerlerine bağlanır ve böylece plazminin fibrinden ayrılıp plazmaya geçmesi önlenmiş olur. Plazminin fibrinogeni de parçalama yeteneği olmakla birlikte, in vivo şartarda başlıca etkisi fibrin pıhtısı üzerinedir. Bu selektif etkinin, plazminojenin fibrin pıhtısına absorbe olduğu zaman doku aktivatörleri tarafından daha etkin bir şekilde aktive edilmesi ve dolaşıma geçen plazminin inhibitörler tarafından hızla nötralize edilmesi sonucu olduğu sanılmaktadır. Ancak plazminojen aktivasyonunun çok şiddetli ve hızlı olduğu durumlarda, antiplazminler geçici olarak tükeneceği için kanda plazmin düzeyi yükselir ve böylece serbest plazmin dolaşan fibrinogeni parçalar

(fibrinogenoliz) (62-64).



Şekil 1. Fibrinolitik Sistem ve Plazminojen Aktivasyonu/İnhibisyonu

2.4.1 Pıhtı eritici sistemin bileşenleri

Plazminojen: Tek zincirli, 791 aminoasit (aa) ve 24 disülfid bağı içeren 96 kDa ağırlığında %2 karbonhidrat içeren bir glikoproteindir. Yetişkinde plazma konsantrasyonu 200 mg/L'dir. Hafif ve ağır zinciri vardır. Ağır zincirde 5 homolog kringle adı verilen bölge bulunur. Bu bölgeler fibrin bağlanmasına yardımcı olur ve hücre yüzeyinde antiplazmin ile etkileşir. Fibrin bağlanması kringillardaki lizin bağlayan bölgeler tarafından düzenlenir. Bu bölgelerin epsilon aminokaproik asid gibi (EACA) ilaçlarla inhibe olması fibrinolitik sistemin baskılanmasına yol açar. EACA ile reaksiyon sonrası ne bir plazminojen prekürsörüne ne de bir plazmin proteaz onun fibrin substratına bağlanabilir. Esas

fizyolojik fibrinolitik inhibitör olan anti plazmin plazminojenin lizin bağlayan bölgelerine ve hafif zincir katalitik bölgelerine bağlanarak etki eder.

Plazminojen gebeliğin son trimesterinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Term yenidoğanda, plazminojen değerleri yetişkinin yarısı kadardır, prematürelde daha da düşük konsantrasyonlardadır. N terminalinde glutamik asit içeren doğal plazminojenin (Glu-plazminojen) yarı ömrü yaklaşık 2,2 gündür. Parçalanma sonrası oluşmuş Lys-plazminojenin yarı ömrü yaklaşık 0,8 gündür. Plazminojen karaciğerde sentezlenir, birçok hücrede ve birçok dokunun ekstraselüler matriksinde bulunur. Plazminojenin lizil rezidülerine güçlü bir afinitesi vardır. Glu-plazminojenin iki varyantı vardır. Varyant I, fibrin yokluğunda, varyant II'ye göre tPA, uPA ve streptokinaz-plazminojen aktivatör kompleksleri ile daha kolay aktive olur (63,64).

Plazminojenin aktivasyonu: Bilinen tüm plazminojen aktivatörleri, tPA, urokinaz, stafilokinaz ve streptokinaz-PA kompleksleri plazminojenin Arg561-Val562 bağını kopararak hafif ve ağır zincir olmak üzere iki plazmin zincirine çevirirler. Lys-plazminojenin fibrine bağlanma affinitesi daha yüksektir ve plazminojen aktivatörü ile daha fazla etkileşir. Fizyolojik koşullarda dolaşımda plazmin, a2-AP tarafından hızla yıkıldığı için Lys-plazmine dönüşüm olmaz (65).

Plazminojenin fibrine bağlanması: Fibrin birikimi hemostazda, inflamatuvar olaylarda, yara iyileşmesinde önemli rol oynar fakat görevi biten fibrin ortadan kaldırılmalı ve fibrin oluşumu sınırlandırılmalıdır. İşte plazminojen-plazmin sisteminin primer rolü, oluşmuş büyük pıhtıları eritmekten ziyade aşırı

pıhtı oluşumunu önlemektir. Vasküler sistemde plazmin-plazminojen sisteminin ana rolü tromboembolik komplikasyonları önlemektir (66,67).

Plazminojen aktivatörleri: Plazmada iki tane fizyolojik plazminojen aktivatörü vardır:

1- Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA): 68 kDa ağırlığında bir serin proteazdır. En önemli sentez yeri endotel hücresidir, megakaryositlerde, monositlerde, mezotelyal hücrelerde de sentezlenir. Primer inhibitörü plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) olan tPA plazmada kompleks halde bulunur ve konsantrasyonu 5 mg/L dir. Plazmadaki tPA'nın büyük bir kısmı serbest formdadır. Serbest tPA kandan hızla uzaklaştırılarak endotel hücrelerindeki ve karaciğerdeki reseptörlerine bağlanır. Yarı ömrü yaklaşık 4 dakikadır ve karaciğerde metabolize olduğu için klirensi karaciğer kan akımına bağlıdır (66).

Fibrin yokluğunda tPA'nın plazminojeni aktive etmesi yetersizdir. Fibrin varlığında ise güçlü bir aktivatördür (66-68).

2- Plazmin: Plazminojen aktivatörlerinin plazminojenin Arg561-Val bağına parçalayarak oluşturduğu bir proteazdır. Hafif zincir bölgesinde serin-histidin-aspartik asit katalitik kısmı bulunur. Plazminin tüm formları endopeptidazdır, nötral pH'da arginin ve lizin bağı içeren tüm proteinleri hidrolize edebilirler. Birçok sentetik substrat ve tripsine duyarlı proteinle etkileşirler. Plazmin fibrinojeni fibrine çevirir ek olarak FV, FVIII, adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu, glukagon gibi birçok plazma proteinini de hidroliz eder ve plazminojenden aktif peptid açığa çıkarır. Aktif peptidin ayrılması

plazminojenin plazmine dönüşümünü hızlandırır. Lys plazminojen glu-plazminojene göre plazminojen aktivatörlerine daha duyarlıdır. Fibrinolizin sınırlı kalmasını sağlayan önemli kontrol mekanizmalarından biri plazmin aktivitesinin sadece fibrin pıhtısının yüzeyine lokalize olmasıdır. Plazminojen, fibrin pıhtısının oluşması sırasında pıhtının içine bağlanır. Doku plazminojen aktivatörünün bağlı plazminojene afinitesi serbest plazminojenden daha fazladır bu sayede fibrinoliz pıhtı yüzeyinde sınırlı kalır (66-68).

2.4.2 Pıhtı eritici sistem inhibitörleri:

1- Alfa 2 antiplazmin ($\alpha 2$ -AP): Asıl fizyolojik plazmin inhibitörüdür. Karaciğerde sentezlenir, plazmada konsantrasyonu 1 mM'dir ve trombositlerde de küçük miktarlarda bulunur. Plazmin-antiplazmin reaksiyonu fibrinolizin fizyolojik kontrol merkezidir. Serbest plazmini bağlar (ve böylece fibrine bağlanma mümkün olmaz) ve monosit-makrofaj sisteminde elimine olmasını temin ederek yaygın fibrinolizi engeller. Antiplazmin kanda %70 plazminojene bağlı formda bulunur. Plazminojene bağlı olmayan serbest formun inhibitör aktivitesi daha düşüktür ve plazminojene bağlı formun proteolizi ile ortaya çıkar. FXIIIa $\alpha 2$ -AP ile çapraz bağ yaparak fibrini plazminin etkisinden korur ve böylece fibrin pıhtısındaki çapraz bağların direncini artırır (66-68).

2- Alfa 2 makroglobulin: Antiproteaz aktiviteye sahip plazma proteinlerinden birisidir. İmmunolojik ve inflamatuvar süreçlerde tam olarak anlaşılamamış önemli bir role sahiptir. Çok yüksek plazmin konsantrasyonlarında $\alpha 2$ -AP inhibitör kapasitesi aşıldığında devreye girerek plazmini inhibe eder. Plazmada 3 mM konsantrasyondadır (69).

3- Plazminojen aktivatör inhibitörleri: Fibrinolizisin regülasyonunda görev alan 4 farklı molekül mevcuttur.

a) Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1): Plazmadaki primer plazminojen aktivatör inhibitörüdür ve kandaki tPA'nın ana inhibitörüdür. Endotel hücrelerinden ve megakaryositlerden sentezlenen 52 kDa ağırlığında 379 aa içeren serpin ailesinden bir glikoproteindir. Sitokinlerin etkisiyle hepatositlerden de salgınır. Üç farklı formda izole edilmiştir. 1. form aktif formdur. Aktivitesini spontan kaybeder. 37 °C de yarı ömrü 90 dakikadır. Aktif formdur ve vitronektin varlığında stabilize edilebilir. Oksidasyona çok duyarlıdır. 2. inaktif form ve 3. latent formdur. Guanidium hidroklorid ve üre ile reaktifte edilebilirler. PAI-1 antijeninin plazma değerleri çok değişkendir. Aktivite değerleri 0-50 U/ml arasındadır (68).

Plazmadaki fibrinolitik potansiyel tPA aktivitesi ve PAI aktivitesine bağlıdır. Sağlıklı bir kişide tPA ile karşılaştırıldığında çok fazla PAI vardır. Plazmadaki tPA'nın büyük bir kısmı PAI ile kompleks haldedir. Total tPA'nın %5'i serbesttir ve birkaç dakika içinde PAI tarafından inhibe edilir. PAI-1; tPA ve tPA-PA'yı inhibe eder ancak scu-PA'yı inhibe etmez. İnflamatuar olaylarda, akut miyokard enfarktüsünde, obezlerde, diabetiklerde, hipertrigliseride, açık kalp operasyonundan sonra trombositlerden PAI-1 sekresyonu artar. Gebelikte ve yüksek ateşin eşlik ettiği durumlarda da PAI-1 yüksekliği görülür. PAI-1 akut faz reaktanı gibi davranır. Aterosklerozda okside düşük yoğunluklu yağ ve çok düşük yoğunluklu yağın PAI-1 sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Birçok hormon PAI-1 sentezini etkiler. Bunlar glukokortikoidler, insülin, insülin like growth

faktör tip 1'dir. Aktif trombositlerden salınan bir çok growth faktör; TGFB, PDGF endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde PAI-1 üretimini artırır. Endotoksinler, IL1 ve TNF, PAI-1 sentezini artırır ve yüksek PAI-1 değerleri gram negatif sepsiste çok yüksek mortaliteyle ilişkilidir (66-68).

PAI-1'in hemostazdaki ana görevi hemostatik plaktaki fibrinolitik aktiviteyi sınırlamaktır. Fibrine bağlı formda aktiftir. Aşırı tPA varlığında dolaşımdaki artmış fibrinolitik aktiviteyi kolayca inhibe eder. Bir vasküler lezyonda trombositler hızla birikirler ve aktive olurlar ayrıca çok miktarda PAI-1 sentezlenir. Böylece oluşan fibrinin prematür lizisi önlenir ve primer hemostatik tıkanın stabilizasyonu sağlanır (66).

b) Plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2): İnsan plasentasından izole edilen tPA ve ürokinaz inhibitörüdür. Plasenta, monosit, makrofaj ve bazı tümör hücrelerinde üretilir. Normal plazmada bulunmaz fakat gebelerde ve AML'nin M4 ve M5 tiplerinde plazmada ölçülür. 47 kDa ağırlığında intrasellüler non glikolize form ve 60 kDa ağırlığında sekrete edilen form olmak üzere iki formu vardır. PAI-2, tku-PA'nın güçlü bir inhibitörüdür. Tct-PA ile etkileşimi 10 kat daha yavaştır, sct-PA ile çok az reaksiyona girer. PAI-2'nin gerçek fonksiyonu bilinmemektedir, intravasküler pıhtı lizisinde çok önemli bir rolü yok gibi görünen PAI-2'nin dokularda proteolizi sınırladığı düşünülmektedir (70).

c) Plazminojen aktivatör inhibitör-3 (PAI-3): Karaciğer ve steroid duyarlı organlarda sentezlenir. Koagülasyon mekanizmasındaki rolü tam bilinmemekle birlikte protein inhibitörüne benzer görev yapmaktadır. Trombin, FXa ve FXIa gibi prokoagülan ve aktive protein C, trombin-trombomodülin ve

ürokinaz gibi antikoagülan enzimleri inhibe eder. Yüksek protein C inhibitör seviyelerinin venöz trombozis ile alakalı olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (71).

d) Proteinaz neksin: Spesifitesi en geniş olan plazminojen aktivatör inhibitörüdür. Düşük konsantrasyonlarda düşük aktivitededir (66).

e) Histidinden zengin glikoprotein: 75 kDa ağırlığında 507 aa içeren histidinden zengin bir glikoproteindir (66,67). Fizyolojik fonksiyonu tam bilinmemekle beraber plazminojen, fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri ve heparin gibi bazı moleküllerle etkileşebilmektedir. Özellikle heparin ile etkileşmesinde heparinin antikoagülan aktivitesini nötralize eder (72,73)

2.4.3 Trombin tarafından aktive edilebilen fibrinolitik inhibitör (TAFI)

Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemin işleyişi karmaşık bir biyokimyasal-enzimatik tepkimeler zinciri olup, bu sistemler serin proteazların aktivasyonu ve inhibisyonu ile bir dengede tutulmaktadır. Bu denge sayesinde kan damar açıklığı ve hemostazis sağlanabilmektedir. Bu dengenin gerek patolojik ve gerekse farmakolojik ajanlarla bozulması kanama veya tromboz olaylarına neden olmaktadır. Trombin bu iki sistemin dengede tutulmasında anahtar rolü oynayan çok önemli bir enzimdir. Trombin molekülünün pek çok farklı ve birbirine zıt işlevleri olabileceği 1950'lerde Walter Seegers tarafından ileri sürülmüş ve trombine "sihirli enzim" adını vermiştir (74). Proenzimlerin-prokofaktörlerin aktivasyonu, fibrinojenin parçalanması, vasküler tonusun düzenlenmesi, trombositlerin aktivasyonu gibi prokoagülan özelliği yanında, buna tamamen karşıt olan PC antikoagülan sistemin uyarılması da trombinin işlevleri arasındadır. APC

ise, FVa ve FVIIIa'nın parçalanmasına yol açarak, pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Son yıllarda bu iki zıt işleve bir yenisi daha eklenmiştir. Trombinin plazmada inaktif olarak bulunan bir molekülü aktifleştirerek fibrinolitik sistemi inhibe ettiği gösterilmiştir (74,75). Bu molekül karboksipeptidaz B enziminin (diğer adı ile prokarboksidaz U) öncü molekülü olup, trombinin aktive edebildiği fibrinolitik sistem inhibitörü (TAFI) olarak adlandırılmaktadır. TAFI ve onun aktivasyonu, fizyolojik ve patolojik durumlara eşlik edebilmektedir (75).

TAFI'nın Tarihçesi: İlk çalışmalar APC'nin profibrinolitik özellikleri üzerine yapılmıştır. APC fibrin erime zamanını hafif derecede kısaltmaktadır. Bu etkisini lökositler ve trombositlerden bağımsız olarak yapmaktadır (76). Trombinin plazmada bir molekülle etkileştiği ve bu molekül aracılığı ile fibrinolizisi inhibe ettiği bildirilmiştir (77). Bu molekülün plazmada ancak pıhtılaşma sistemi aktive olduktan sonra ortaya çıktığı ve stabilitesinin sıcaklık ve pH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Trombinin bu plazmatik etkisini ölçmek için, protrombin aktivasyonuna cevap olarak fibrin erime zamanının uzaması temeline dayanan bir test tasarlanmıştır. Bu sırada 60 kDa ağırlığında bir protein, plazminojen immobilizasyon ve affinite kromatografisi yöntemi ile izole edilmiştir (78). Trombin tarafından aktive edilebilen, yapısal ve elektroforetik olarak karboksipeptidaz B'ye benzeyen bu molekül, fibrin erime zamanını uzatmaktadır (79). Bu moleküle karboksipeptidaz ailesinden ve unstable olduğundan "karboksipeptidaz U" adı verilmiş ve sonraları "thrombin activable fibrinolytic inhibitor (TAFI)" olarak adlandırılmıştır. TAFI'nın varlığı pek çok grup tarafından gösterilmesine rağmen, molekülün tanımlanması, genetik ve

protein yapısının aydınlatılması Boffa ve ark. tarafından olmuştur (80-83). Varlığı farklı gruplar tarafından gösterildiği için, pek çok farklı isimlendirme yapılmıştır. Yeni bir karboksipeptidaz olduğu için carboxypeptidase N (CPN), sıcaklığa duyarlı olup sabit olmadığı için carboxypeptidase unstable ve argininden zengin olduğu için carboxypeptidase R olarak adlandırılmıştır (80,81). Ancak günümüzde procarboxypeptidase B TAFI, carboxypeptidase B ise TAFIa olarak tanımlanmaktadır.

TAFI'nın protein yapısı: TAFI, karaciğerde bir propeptid olarak sentezlenen, 423 aa uzunluğunda ve 55 kDa ağırlığında tek zincirli bir karboksipeptidazdır. Kanda 4-15 µg/ml (70-275 nmol/L) düzeyindedir (84). Karboksipeptidazlar, proteinlerin karboksi terminal peptid bağlarını hidrolize ederler. Karboksipeptidaz ailesi içinde serin, sistein ve metallokarboksipeptidaz vardır. TAFI bir metallokarboksipeptidaz olup, yapısında kofaktör olarak çinko bulundurur ve çinko bağlayıcı ajanlar (phenantroline ve EDTA) TAFI'nın aktivitesini inhibe edebilmektedirler (85). Hücre içinde signal peptid kısmı parçalanarak ayrılır ve plazmaya propeptid olarak verilir. Trombin, plazmin, tripsin ve meizotrombin propeptidi (TAFI), aktif peptid (TAFIa) haline dönüştürebilmektedirler. TAFI bu enzimler tarafından, arginin 92 bölgesinden parçalanarak 309 aa uzunluğunda, 36 kDa ağırlığında TAFIa meydana gelir (78,79,83). Trombin aslında tek başına iyi bir TAFI aktivatörü değildir ve sadece yüksek konsantrasyonda TAFI'yı aktive edebilmektedir. TAFI'nın trombin tarafından daha hızlı aktive olabilmesi için trombomodulin gereklidir (86). Trombomodulin hem endotel hücre yüzeyinde, hem de plazmada çözülmüş halde

bulunan bir proteindir. Her iki durumda da trombine bağlanarak TAFI aktivasyonunu 1250 kat hızlandırabilmektedir (87). Trombin oluşumu sırasında bir ara ürün olan meizotrombin, α -trombin ve diğer trombin tipleri olan β ve γ trombinler de TAFI'yı aktifleştirirler (88,89). Ayrıca TAT kompleksi hem TAFI'yı hem de PC'yi aktifleştirebilirler. Bu iki molekülün oluşumu sırasındaki denge, kanama ile tromboz arasındaki dengeyi sağlamaktadır (89).

APC ve TAFIa oluşumu arasında benzerlikler ve farklılıklar vardır. PC, TAT kompleksine TAFI'ya göre 10 kat daha hızlı bağlanabilmektedir. Düşük konsantrasyondaki trombomodulin TAFI'yı aktif hale getirirken, PC'yi getirememektedir. Ayrıca trombomodulinin yapısındaki epidermal growth factor-like (EGF-L) bölgelerinin özelliği PC'ye bağlanmayı etkilerken, TAFI'ya bağlanmayı etkilememektedir. Mesela inflamatuvar tablolarda nötrofiller tarafından EGF-L bölgeler okside olabilmekte ve okside olan bölgelere PC bağlanamamakta ancak TAFI bağlanabilmektedir. Böylece antikoagülan olan APC oluşmamakta, fibrinolizis inhibitörü olan TAFIa oluşmakta ve kolaylıkla tromboz görülebilmektedir (90).

TAFI'nın fibrinolizis üzerine olan etkisi: Fibrin monomerleri oluşmaya başladıktan sonra fibrinolitik sistem aktive olmaktadır. Plazminojen ve tPA fibrin yüzeyine bağlı olarak bulunup, plazmin oluşumu kolaylaştırır. Plazmin fibrini parçalayarak C-terminal lizin gruplarını açığa çıkarır. TAFIa ise bu lizin gruplarını fibrinden ayırarak plazminin fibrine bağlanmasını engeller. Böylece plazminojen ve tPA fibrine kolaylıkla bağlanamaz ve plazmin oluşumu azalır. Plazminin hem fibrini parçalaması, hem de TAFIa oluşumunu sağlaması gibi iki zıt etkisi vardır.

Böylece TAFIa oluşumu dinamik bir olay olup, fibrinolitik sistem aktifken daha etkilidir (75,91).

TAFI'nın inaktivasyonu: TAFIa'nın inaktivasyonu iki şekilde olmaktadır. Biri enzimatik yolla inaktivasyondur ki TAFI'yı aktive eden enzimler aynı zamanda inaktive edebilmektedirler. İn vivo ortamda TAFIa'nın parçalanmasında trombin ve tripsinden çok, plazmin rol oynamaktadır. Plazminin etkisi ile ortaya çıkan TAFI parçalanma ürünleri ve TAFIa fibrinolitik tedavi sırasında saptanabilmektedir. Plazminin bir diğer ilginç etkisi ise akut promiyelositer lösemide (APL) gösterilmiştir. APL'de artmış olan plazmin antijenik TAFI düzeyini etkilemezken TAFIa aktivitesinde azalma meydana getirmektedir (92).

İkinci inaktivasyon yolu ise, ortam şartları özellikle ortam sıcaklığıdır. TAFI normalde stabil olmayan bir moleküldür. Ortam sıcaklığına göre molekülün yarılanma ömrü değişmekte olup, TAFI'ya önceleri unstable prokarboksipeptidaz anlamına gelen, prokarboksipeptidaz U adı verilmiştir. 37°C'de TAFIa'nın yarı ömrü 10 dakika iken; 30 °C'de 45 dakika ve 22 °C'de saatlerce olmaktadır. Sıcaklığın yanında TAFIa'nın stabilitesini artıran bazı farmakolojik ajanlar mevcuttur. Uzun zamandır fibrinolitik sistem inhibitörü olarak kullanılan EACA'nın aynı zamanda TAFIa'nın stabilitesini sağlayarak yarılanma ömrünü uzattığı ve bu yolla antifibrinolitik etki yaptığı gösterilmiştir (93).

TAFI'nın fizyolojik değerleri ve etkilendiği parametreler: Sağlıklı bireylerdeki TAFI normal düzeyleri çok büyük değişkenlik göstermektedir. Kadın ve erkekler arasında düzey bakımından bir fark yoktur. Erkeklerde yaşa bağlı

düzeylelerde bir değışiklik gözlenmezken kadınlarda özellikle menapoz sonrası düzey artmaktadır. Ayrıca kadınlarda hormonal tedaviye bağı olarak düzey yükselmektedir (94,95). TAFI antijenik düzey ile aktivite arasında bir paralellik vardır (75).

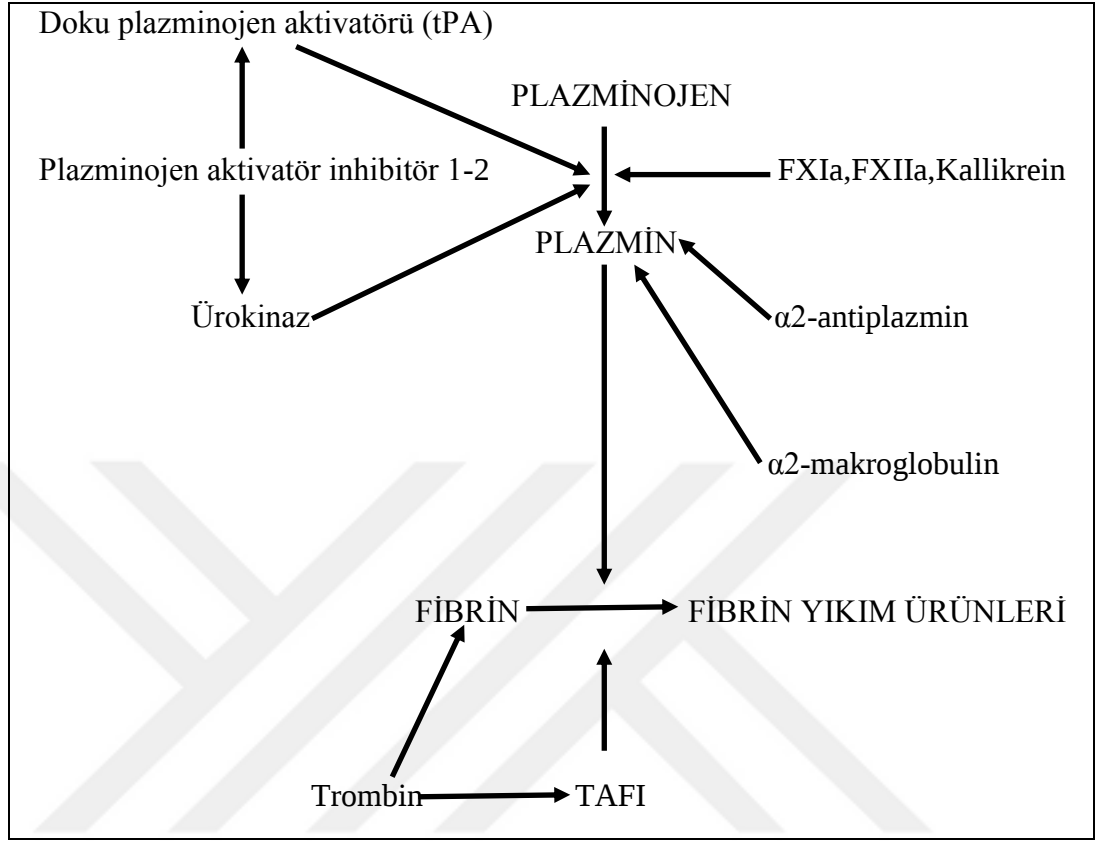
TAFI'nın hastalıklarla olan ilişkisi: TAFIa oluşumunun azalmasının kanama diyatezlerinde tabloyu kötüleştirdiğı gösterildikten sonra, yüksek TAFIa düzeylerinin de trombotik olaylarda rolü araştırılmaya başlanmıştır. Yüksek FXI, FVIII, FIX düzeyleri, venöz tromboemboli (VTE) riskini yaklaşık 2 kat olarak arttırmaktadır (96-98). Yüksek faktör düzeylerinin aşırı thrombin yapıcı etkisi nedeniyle, TAFI düzeylerinin de muhtemelen tromboz etyolojisinde yeri olacağı kabul edilmektedir. Nitekim Van Tilburg ve ark. plazma TAFI antijen düzeylerinin hafif derecede artışının venöz tromboemboli için risk faktörü olduğunu gösterdiler. Koroner arter hastalığında ise anjiyografik olarak doğrulanmış stabil anjina pektoris olan erkeklerde TAFI düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı erkeklere göre daha yüksek olarak saptanmıştır (99). Buna karşın akut miyokard infarktüsü olan olgularda TAFI düzeyi düşük saptanmış ve TAFI düzeyinin miyokard infarktüsüne karşı koruyucu etkisinin olduğu da bildirilmiştir (100). Bu çalışmalara ek olarak TAFI antijen düzey yüksekliğinin, sağlıklı bireylerde ileride koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olabileceğı de bildirilmiştir (101). Yeni yapılmış bir prospektif çalışmada, tedaviye dirençli unstable anjina pektoris olgularında, tedaviye cevap veren olgulara göre daha yüksek TAFI antijen düzeyleri saptanmıştır (102).

İnflamatuvar hastalıklarda da TAFI'nın rolü araştırılmış, TAFI düzeylerinin

serumdaki akut faz cevap proteinleri (CRP, haptoglobulin) ile birlikte arttığı gösterilmiştir (99). İnflamatuvar tabloda meydana gelen trombinin TAFIa oluşumunu arttırdığı ve protrombotik ve antifibrinolitik etkide TAFI'nın sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak in vitro karaciğer hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada, TAFI düzeylerinin inflamatuvar sitokinlerle değişmediği de bildirilmiştir (103).

Trombin oluşumunda artış, plazmada çözünmüş trombomodulin düzeyinin artması, PC yolunun inhibe olması ve TM oksidasyonu ile PC yerine TAFI'nın kolaylıkla aktive olabilmesi gibi faktörler, TAFIa oluşumunu kolaylaştırarak fibrinolizis inhibisyonu yapmaktadır (75,104). APL'de plazmin aktivitesinin artışına bağlı TAFI'nın antijenik miktarı değişmeden, aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (92). Sirozda hem TAFI hem de TAFIa düzeylerinde azalma gösterilmiş, sirozdaki hiperfibrinolizis patogenezinde TAFI sentezinin ve aktivasyonunun azlığı sorumlu tutulmuştur (105). Yaygın damar içi pıhtılaşmasında TAFI ve TAFIa'nın durumunu etkileyen pek çok mekanizma vardır (106).

Akut faz iskemik inmelerde, normotansif-mikroalbuminürisi olan tip 2 diabetiklerde ve nefrotik sendromda TAFI düzeyleri yüksek bulunmuşken, sirozda, APL'de ve preeklampside TAFI düzeyleri düşük bulunmuştur (92,105-109). Antikoagülan ajanlar antitrombin etki güçlerine bağlı olarak TAFIa oluşumunu engelleyebilmektedirler. Ancak anti-Xa inhibisyonu yapan ilaçlar TAFIa oluşumunu yeterince engelleyememektedirler (110,111).



Şekil 2: Trombin tarafından aktive edilebilen fibrinolitik inhibitör (TAFI)

Sonuç olarak TAFI molekülünün keşfinden sonra pıhtılaşma ile fibrinolitik sistem arasındaki ilişki ve intrinsek sistemin in vivo ortamdaki rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. TAFI seviyesi yüksek olan hastalarda tromboz riskinin artmış olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (112-114). Aynı zamanda TAFI düzeylerinde düşme olması durumunda fibrinolizise bağlı olarak kanama komplikasyonlarının oluşabileceği düşünülmektedir (112-114). Fibrinolitik sistemin inhibisyonu ve trombotik olaylarda TAFI'nın inhibisyonu yeni bir tedavi seçeneği olarak klinik kullanıma sunulabilir.

2.4.4 Fibrinojen ve fibrin parçalanması:

Fibrinojen: Fizyolojik koşullarda, plazmin sadece fibrin depozitlerinin olduğu bölgelerdeki fibrine etki eder böylece plazma proteinlerinin yıkımı önlenir. Patolojik şartlarda ise, sistemik plazminemi oluşur ve plazma proteinleri özellikle de fibrinojen yıkımı görülür. Plazminin tripsin benzeri spesifitesi vardır, lizil ve arginin bağlarını hidrolize eder.

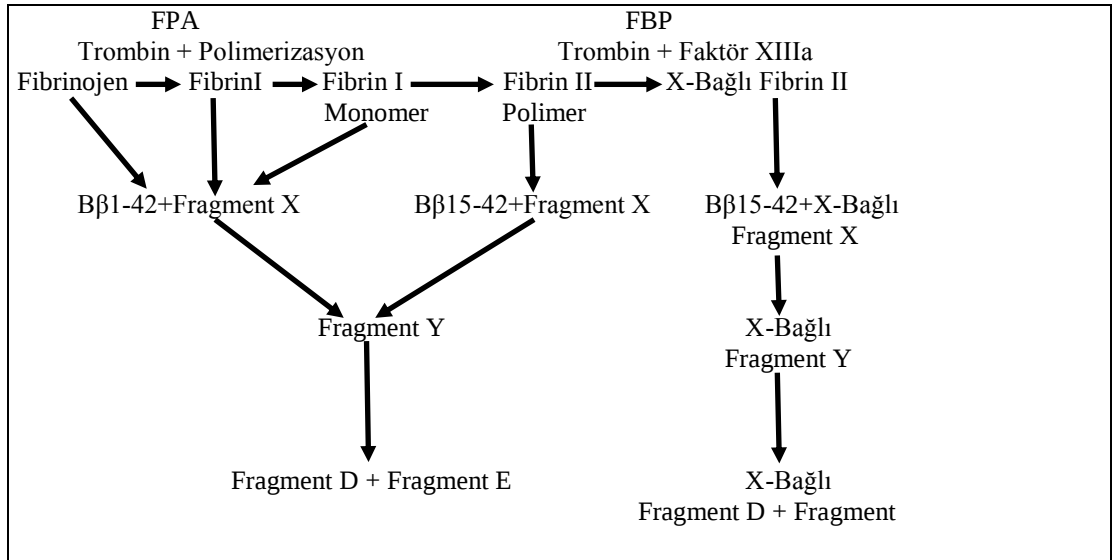
Parçalanan fibrin kromotografik olarak 5 bölgeye ayrılır; D ve E orijinal molekülün major son ürünleridir. Fibrinin çözünmeye başladığında öncelikle $\alpha 2$ zincirin karboksi terminalinden ve β zincirin N terminalinden birer peptid ayrılır ve Y fragmanı meydana gelir (68).

2.4.5 Pıhtı erimesinin fizyolojisi: Normal dolaşımda hemen hiç fibrinolitik aktivite görülmez. Fibrin yokluğunda tPA plazminojenin çok zayıf bir aktivatörüdür. Fizyolojik tPA konsantrasyonlarında plazminojen aktive olmaz. Fibrinolitik sistemin temel fonksiyonu fibrini dolaşımdan uzaklaştırmak, aşırı fibrin birikimini önlemektir. Fibrin oluşumunun çok erken evrelerinde plazminojen ve tPA, oluşmuş fibrin zincirlerine bağlanır ve tPA'nın plazminojen üzerindeki katalitik etkisi birkaç yüz kat artar. Oluşan plazmin fibrinin proteolizisine neden olur (66).

Trombin oluşumu sürecinde trombin trombomoduline bağlanır. TM asıl görevi PC yolunu aktive etmek olan bir glukoproteindir. PC yolunun fibrinolitikteki rolü hala belirsizdir. APC'nin PAI-1'i inhibe ettiği gerçeği hala tartışmalıdır. sct-PA, tct-PA, tcu-PA PAI ile etkili bir şekilde inhibe edilir.

Kandaki PAI-I'nin %80'i trombositlerde bulunmaktadır ve trombositlerin uyarılması ile hızla salınır. Trombositlerdeki PAI'nin çoğu inaktif olmasına rağmen aktif PAI miktarı trombositten zengin bir trombüs stabilize etmeye yeter. Bu kan basıncının yüksek olduğu arteriyal dolaşımdaki hemostatik plağın prematür lizisini önlemeye yeter (66).

Fibrine bağlı plazmin α 2-AP inaktivasyonundan korunur. Böylece fibrinolizin pıhtı yüzeyinde ilerlemesi sağlanır. Serbest plazmin dolaşımında α 2-AP tarafından hızla yıkılır. Fibrinolitik sistemin masif aktivasyonunda (streptokinaz, APSAC, tPA, tcu-PA ile trombolitik tedavi) α 2-AP miktardan dolaşımdaki plazmini inhibe etmeye yetmez alfa 2 makroglobulin gibi diğer proteinaz inhibitörleri aktive olur. Sonuç olarak fibrinolitik sistem çok iyi derecede kontrol edilebilen, zamanında ve yerinde sınırlandırılabilen gerektiğinde de lokal olarak aktive edilen bir sistemdir (67).



Şekil 3: Fibrin oluşumu ve çözünmesinin şeması

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı' nın 06.052 sayı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi Müdürlüğü'nün izinleri alınarak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, ağırlıkları 300-350 gram arasında değişen, ortalama yaşları 4 ay olan toplam 30 adet dişi Wistar-albino türü rat kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı ve her grup 6 rattan oluşmaktaydı. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Ratlar altışarlı gruplar şeklinde kafeslere yerleştirildi. Oda sıcaklığı yaklaşık 21 °C'de tutuldu. Ratlar araştırma süresince standart pelet yem ile beslendiler ve su ihtiyaçları musluk suyu ile karşılandı. Cerrahi anestezi, intramusküler Ketamin Hydrochloride (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozuna ilave olarak Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg dozunda enjekte edilerek sağlandı.

3.1 Cerrahi prosedür: Anestezi sonrası gerekli steril şartlar sağlandıktan sonra dört ekstremitelerinden kesim tahtasına tespit edilen ratların karın ön duvarları traş edildi ve %70'lik etil alkol ile temizlendi. Karın duvarı iki klemp ile kaldırıldı. Bir adet 20 gauge intravenöz kanül (Bıçakçılar B-CAT™ I.V. Cannula/I.V. Kanül) karın boşluğuna yerleştirildi. Kanülün yerleştirilmesinden sonra kanül, içinde serum fizyolojik konmuş bir enjektör takarak enjekte edildi. Serum fizyolojinin herhangi bir kuvvet uygulanmaksızın karın içine geçişi sağlandı. Kanül bir elektronik insüflatöre (Storz and Co., Tutthufen, Almanya)

bağlandı ve karbondioksit 8 mmHg ve 12 mmHg sabit basınçta tutulacak şekilde insüfle edildi (Resim 1 ve 2). Karbon dioksit gazının periton yüzeyinden emilimi veya her hangi bir kaçağı durumunda insüflatör otomatik olarak intraabdominal basıncın istenilen düzeyde kalmasını sağlamak için gaz insüfle edecek şekilde ayarlandı.

Resim 1: CO₂ gazının 8-12 mmHg basınç oluşturacak şekilde insüflatör aracılığı ile verilmesi



Resim 2: İnsüflasyonla pnömoperitoneum 30-60 dakika devam ettirilmesi



3.2 Gruplar:

Grup I: Herhangi bir işlem yapılmaksızın yalnızca kan numuneleri alınan grup (sham).

Grup II: 8 mmHg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulduktan 30 dakika sonra kan numuneleri alınan kısa süreli düşük basınç grubu.

Grup III: 8 mmHg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulduktan 60 dakika sonra kan numuneleri alınan uzun süreli düşük basınç grubu.

Grup IV: 12 mmHg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulduktan 30 dakika sonra kan numuneleri alınan kısa süreli standart basınç grubu.

Grup V: 12 mmHg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulduktan 60 dakika sonra kan numuneleri alınan uzun süreli standart basınç grubu.

3.3 Parametreler: Etilenedaminetetraasetik asitli (EDTA) tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serum numuneleri hazırlandı.

Eppendorf tüplere alınan serum örnekleri analiz edileceği döneme kadar -80 °C’de saklandı.

3.3.1 Serum fibrinojen düzeyi ölçümü: Kantitatif fibrinojen tayini koagülmetrik yöntemle, fibrinojen (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELİSA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemde Tecan-8C64 marka yıkayıcı ve Tecan-Sunrise okuyucu marka makine ile spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Değerler ng/dL olarak ifade edildi.

3.3.2 Serum D-dimer düzeyi ölçümü: Kantitatif D-dimer tayini koagülmetrik yöntemle, fibrinojen (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemde Tecan-8C64 marka yıkayıcı ve Tecan-Sunrise okuyucu marka makine ile spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Değerler ng/dL olarak ifade edildi.

3.3.3 Serum Doku Plazminojen Aktivatörü (tPA) düzeyi ölçümü: tPA’nın kantitatif ölçümü Imubind® tPA (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile yapıldı. Bu yöntemde Tecan-8C64 marka yıkayıcı ve Tecan-Sunrise okuyucu marka makine ile spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Değerler ng/dL olarak ifade edildi.

3.3.4 Serum Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) düzeyi ölçümü: Plazminojen aktivatör inhibitör-1 miktarının kantitatif tayini için Imubind® Plasma PAI-1 (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici

firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemde Tecan-8C64 marka yıkayıcı ve Tecan-Sunrise okuyucu marka makine ile spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Değerler ng/dL olarak ifade edildi.

3.3.5 Serum Trombinle aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitör Antijeni (TAFI)

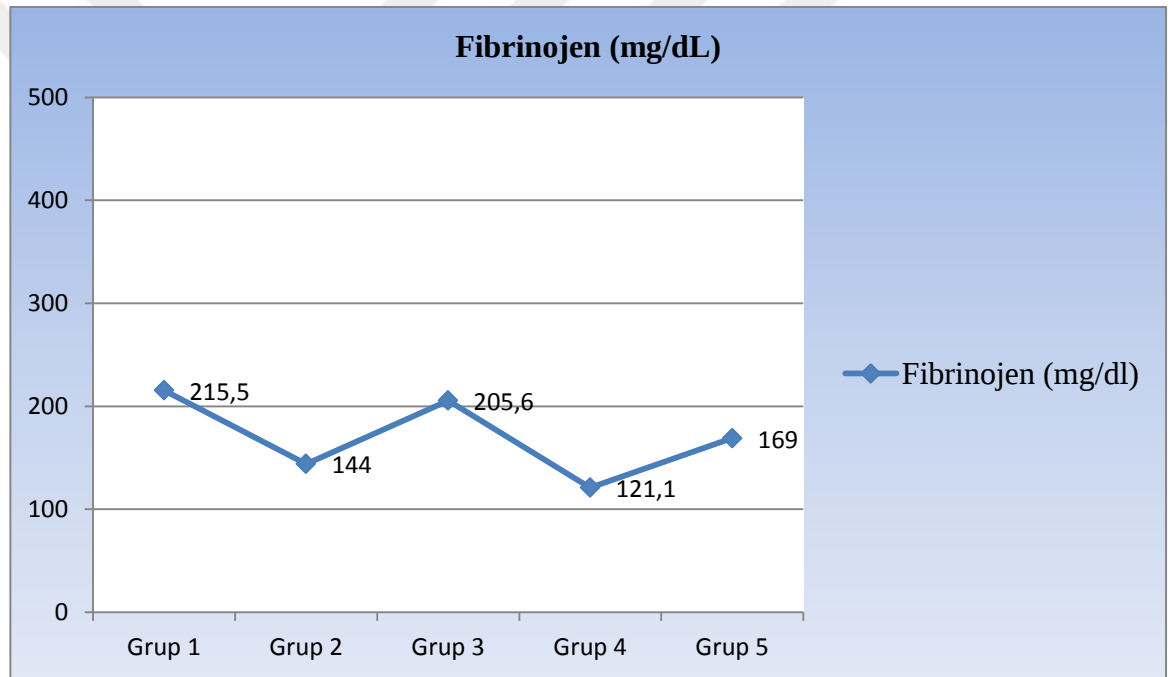
düzeyi ölçümü: Imubind® TAFI (American Diagnostica Inc.) hazır kiti kullanılarak ve üretici firmanın önerilerine uygun olacak şekilde ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemde Tecan-8C64 marka yıkayıcı ve Tecan-Sunrise okuyucu marka makine ile spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Değerler ng/dL olarak ifade edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz: Veriler ölçümle belirlenen sürekli karakter niteliğinde olması nedeniyle verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Tek Örnek Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için, karşılaştırmalarda non-parametrik testler kullanıldı. 5 grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Varyans Analizi ile yapıldı. Anlamlı fark bulunan gruplarda farkın nereden kaynaklandığının tesbiti için ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Süre ve basınç karşılaştırmalarında da ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ortalamalar ortalama±standart sapma şeklinde verildi.

4 BULGULAR

Gruplardaki ortalama fibrinojen değerleri grup I’de 215.5 ± 106.8 , grup II’de 144.0 ± 74.2 , grup III’de 205.6 ± 100 , grup IV’de 121.1 ± 46.3 ve grup V’de 169.1 ± 61.6 idi.

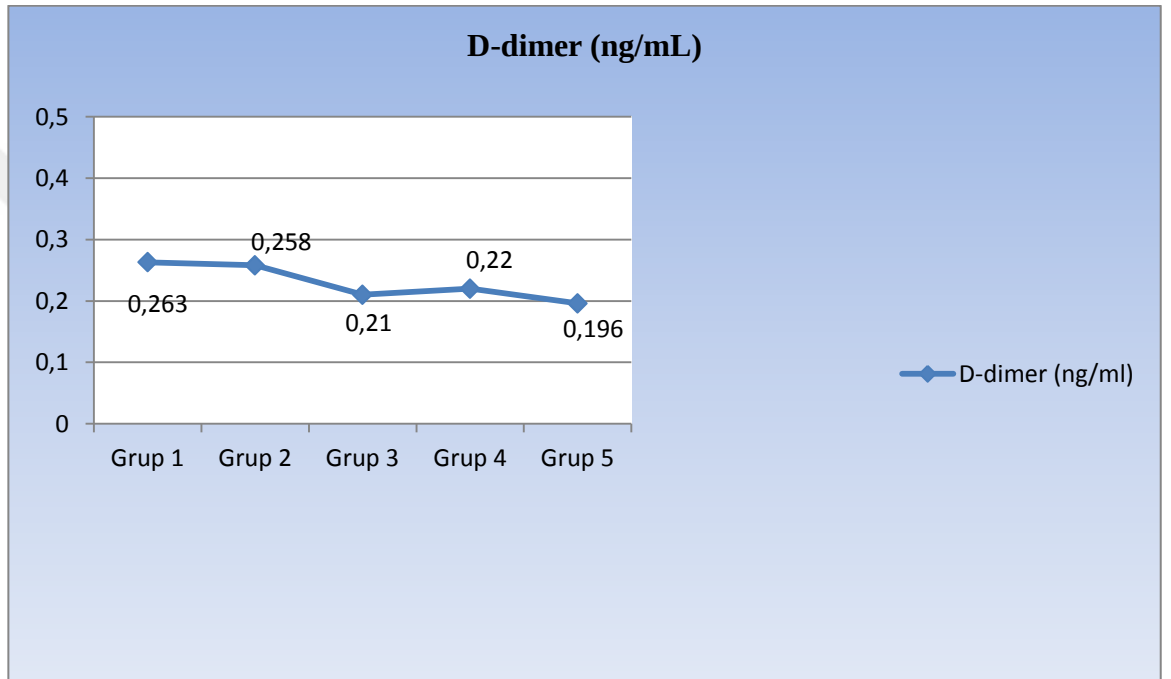
Grafik 1: Tüm Grupların Ortalama Fibrinojen Değerleri



Kısa süreli düşük veya standart basınç uygulanan grup II ve grup IV’te fibrinojen düzeylerinin uzun süreli düşük veya standart basınç uygulanan grup III ve grup V’e göre daha düşüktü. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Gruplardaki ortalama D-dimer değerleri grup I'de 0.263 ± 0.10 , grup II'de 0.258 ± 0.14 , grup III'de 0.210 ± 0.04 , grup IV'te 0.220 ± 0.06 ve grup V'te ise 0.191 ± 0.01 idi.

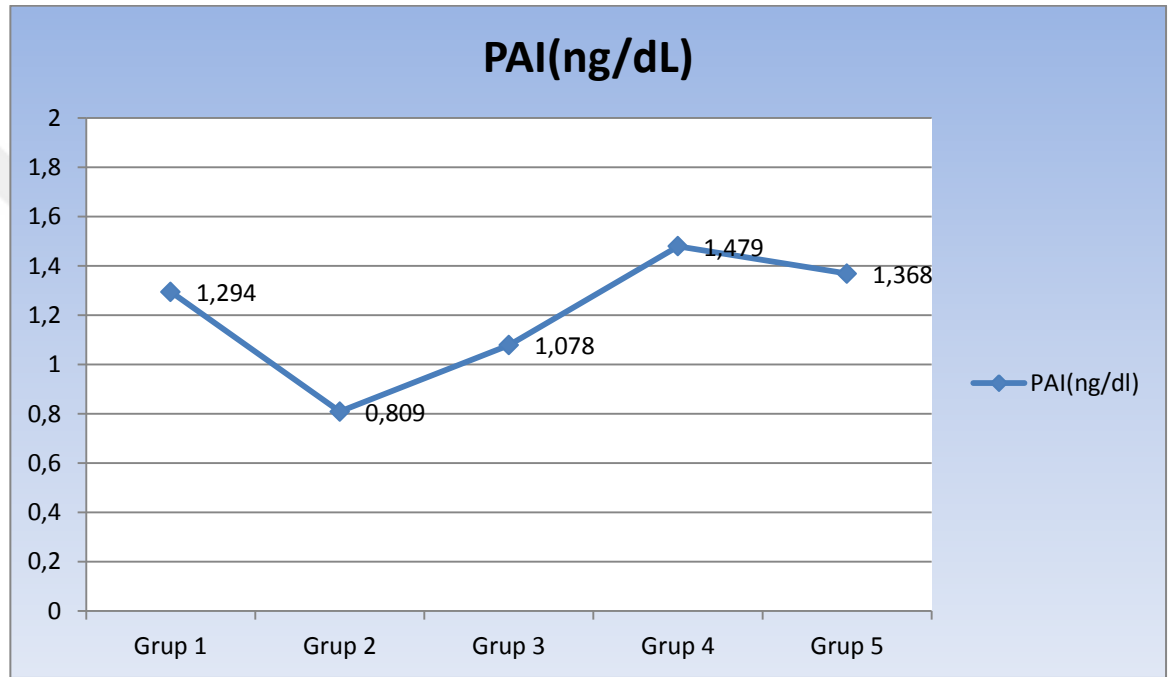
Grafik 2: Tüm Grupların Ortalama D-dimer Değerleri



Sham grubuna göre pnömoperitoneum uygulanan tüm gruplarda D-dimer düzeyinde düşme olduğu gözlendi. D-dimer değerlerindeki değişklikler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Gruplardaki ortalama PAI-1 değerleri grup I'de 1.294 ± 0.86 , grup II'de 0.809 ± 0.26 , grup III'de 1.078 ± 0.25 , grup IV'de 1.479 ± 0.97 ve grup V'de ise 1.368 ± 0.88 idi.

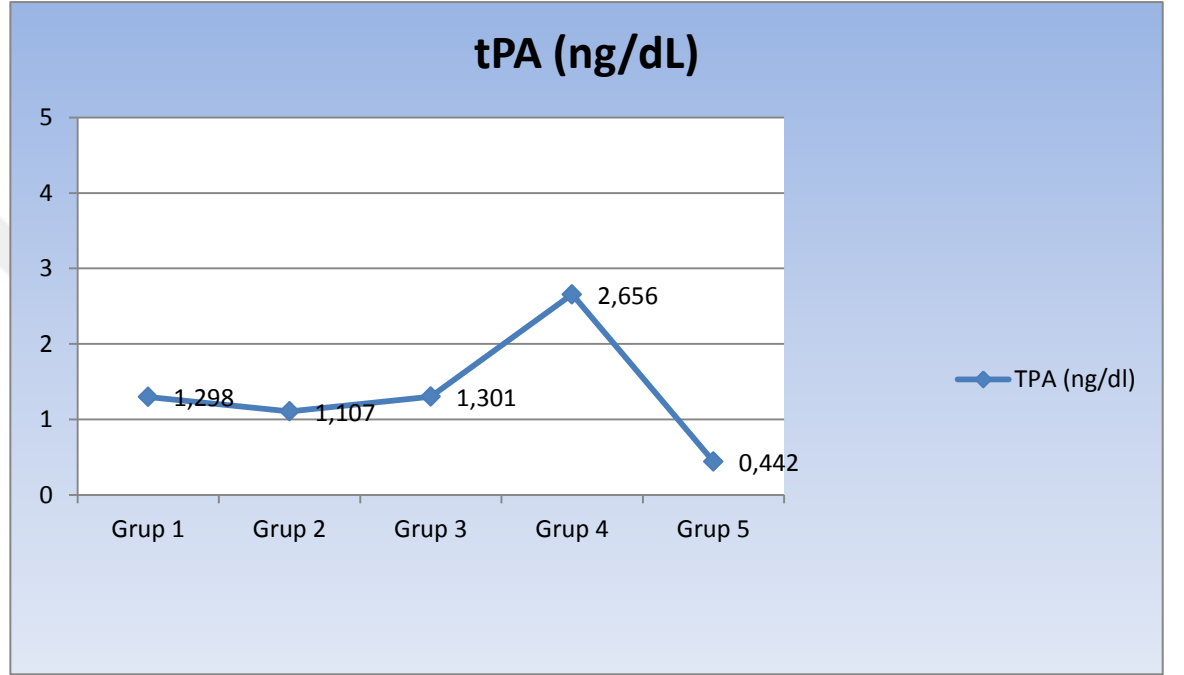
Grafik 3: Tüm Grupların Ortalama PAI-1 Değerleri



PAI-1 değerleri özellikle kısa süreli ve düşük basınç uygulanan grup II'de düşük idi. Süre uzadıkça ve basınç yükseldikçe PAI-1 değerlerinin normal değerlerin üzerine çıktığı gözlemlendi. Ancak gruplar arasındaki PAI-1 değerlerindeki bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

Gruplardaki ortalama tPA değerleri grup I’de 1.298 ± 0.82 , grup II’de 1.107 ± 0.45 , grup III’de 1.301 ± 1.39 , grup IV’de 2.656 ± 2.87 ve grup V’de ise 0.442 ± 0.07 idi.

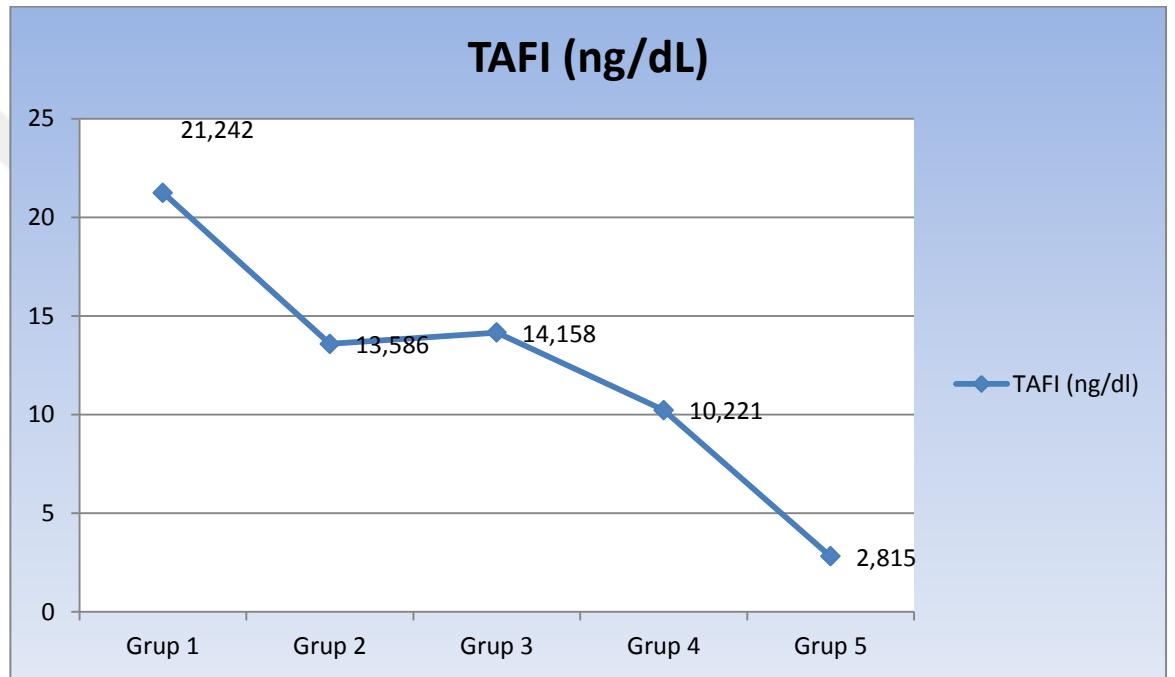
Grafik 4: Tüm Grupların Ortalama tPA Değerleri



tPA kısa süreli standart basıncı uygulanan grup IV’de yüksek, uzun süreli standart basıncı uygulanan grup V’de düşük olarak bulundu. Bu değişim her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.04$).

Gruplardaki ortalama TAFI değerleri grup I’de 21.242 ± 8.55 , grup II’de 13.586 ± 1.69 , grup III’de 14.158 ± 2.99 , grup IV’de 10.221 ± 3.06 ve grup V’de ise 2.815 ± 0.86 idi.

Grafik 5: Tüm Grupların Ortalama TAFI Değerleri



Tüm gruplarda TAFI değerlerinde düşme gözlendi. Basıncın arttığı ve standart basıncın uzun süreli uygulandığı grupta bu düşüş istatistiksel olarak daha anlamlı olarak bulundu ($p < 0.05$).

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde fibrinojen, D-dimer, PAI-1 değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). tPA ve TAFI değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılıkların olduğu gözlemlendi ($p=0.04$ ve $p=0.01$) (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD					P*
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	
Fibrinojen	215.5±106.8	144.0±74.2	205.6±100	121.1±46.3	169.1±61.6	0.22
D-dimer	0.263±0.10	0.258±0.14	0.210±0.04	0.220±0.06	0.191±0.01	0.68
PAI	1.294±0.86	0.809±0.26	1.078±0.25	1.479±0.97	1.368±0.88	0.58
tPA	1.298±0.82	1.107±0.45	1.301±1.39	2.656±2.87	0.442±0.07	0.04
TAFI	21.242±8.55	13.586±1.69	14.158±2.99	10.221±3.06	2.815±0.86	0.01

Grup I ve Grup II TAFI hariç diğer parametreler bakımından karşılaştırıldığında hiçbir parametrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). TAFI değerleri grup II’de grup I’e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulundu ($p=0.01$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grup I ve Grup II Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD		P*
	Grup 1	Grup 2	
Fibrinojen	215.5±106.8	144.0±74.2	0.15
D-Dimer	0.263±0.10	0.258±0.14	0.81
PAI	1.294±0.86	0.809±0.26	0.58
tPA	1.298±0.82	1.107±0.45	0.93
TAFI	21.242±8.55	13.586±1.69	0.01

Grup I ve Grup III TAFI hariç diğer parametreler bakımından karşılaştırıldığında hiçbir parametrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). TAFI değerleri grup III'te grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulundu ($p=0.04$) (Tablo 3).

Tablo 3: Grup 1 ve Grup 3 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD		P*
	Grup 1	Grup 3	
Fibrinojen	215.5±106.8	205.6±100	0.93
D-dimer	0.263±0.10	0.210±0.04	0.48
PAI	1.294±0.86	1.078±0.25	0.69
tPA	1.298±0.82	1.301±1.39	0.48
TAFI	21.242±8.55	14.158±2.99	0.04

Grup I ve Grup IV TAFI hariç diğer parametreler bakımından karşılaştırıldığında hiçbir parametrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). TAFI değerleri grup IV'te grup I'e göre istatistiksel olarak anlam ifade edecek şekilde daha düşük olarak bulundu ($p=0.01$) (Tablo 4).

Tablo 4: Grup 1 ve Grup 4 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama $\pm$ SD		P*
	Grup 1	Grup 4	
Fibrinojen	215.5 $\pm$ 106.8	121.1 $\pm$ 46.3	0.08
D-Dimer	0.263 $\pm$ 0.10	0.220 $\pm$ 0.06	0.66
PAI	1.294 $\pm$ 0.86	1.479 $\pm$ 0.97	0.69
tPA	1.298 $\pm$ 0.82	2.656 $\pm$ 2.87	0.24
TAFI	21.242 $\pm$ 8.55	10.221 $\pm$ 3.06	0.01

Grup I ve Grup V tüm parametreler bakımından karşılaştırıldığında TAFI ve tPA hariç diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). tPA'nın Grup V'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0.03$). TAFI değeri ise Grup V'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük idi ($p=0.001$) (Tablo 5).

Tablo 5: Grup 1 ve Grup 5 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD		P*
	Grup 1	Grup 5	
Fibrinojen	215.5±106.8	169.1±61.6	0.63
D-dimer	0.263±0.10	0.191±0.01	0.15
PAI	1.294±0.86	1.368±0.88	0.93
tPA	1.298±0.82	0.442±0.07	0.03
TAFI	21.242±8.55	2.815±0.86	0.001

Düşük basınç uygulanan Grup II ve Grup III'te süre değişimi ile hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlam oluşturabilecek herhangi bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Farklı Sürelerde Düşük Basınç Uygulanan Grup II ve Grup III Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD		P*
	Grup 2	Grup 3	
Fibrinojen	144.0±74.2	205.6±100	0.24
D-dimer	0.258±0.14	0.210±0.04	0.69
PAI	0.809±0.26	1.078±0.25	0.13
tPA	1.107±0.45	1.301±1.39	0.48
TAFI	13.586±1.69	14.158±2.99	0.81

Standart basınç uygulanan grup IV ve grup V'te süre değişimi ile TAFI ve tPA hariç diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p>0.05$). Süre uzadıkça tPA ve TAFI değerlerinin düşüş gösterdiği tespit edildi ($p=0.01$ ve $p=0.004$) (Tablo 7).

Tablo 7: Farklı Sürelerde Aynı Basınç Uygulanan Grup 4 ve Grup 5 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama $\pm$ SD		P*
	Grup 4	Grup 5	
Fibrinojen	121.1 $\pm$ 46.3	169.1 $\pm$ 61.6	0.18
D-dimer	0.220 $\pm$ 0.06	0.191 $\pm$ 0.01	0.31
PAI	1.479 $\pm$ 0.97	1.368 $\pm$ 0.88	0.48
tPA	2.656 $\pm$ 2.87	0.442 $\pm$ 0.07	0.01
TAFI	10.221 $\pm$ 3.06	2.815 $\pm$ 0.86	0.004

Aynı sürede farklı basınç uygulanan Grup II ve Grup IV'te fibrinojen, D-dimer, PAI-1 ve tPA değerlerinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). TAFI değeri kısa süreli standart basınç uygulanan grup IV'te kısa süreli düşük basınç uygulanan grup II'e göre daha düşük olarak bulundu ($p=0.03$) (Tablo 8).

Tablo 8: Aynı Sürede Farklı Basınç Uygulanan Grup 2 ve Grup 4 Arasında Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD		P*
	Grup 2	Grup 4	
Fibrinojen	144.0±74.2	121.1±46.3	0.69
D-dimer	0.258±0.14	0.220±0.06	0.93
PAI	0.809±0.26	1.479±0.97	0.18
tPA	1.107±0.45	2.656±2.87	0.31
TAFI	13.586±1.69	10.221±3.06	0.03

Uzun süreli farklı basınç uygulanan Grup III ve Grup V’de fibrinojen, D-dimer, PAI-1 ve tPA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değişim oluşturmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Fakat basınç artışı ile TAFI değerinde olan düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($p=0.004$) (Tablo 9).

Tablo 9: Aynı Sürede Farklı Basınç Uygulanan Grup III ve Grup V Arasında
Tüm Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama±SD		P*
	Grup 3	Grup 5	
Fibrinojen	205.6±100	169.1±61.6	0.58
D-dimer	0.210±0.04	0.191±0.01	0.58
PAI	1.078±0.25	1.368±0.88	1.10
tPA	1.301±1.39	0.442±0.07	0.58
TAFI	14.158±2.99	2.815±0.86	0.004

Uzun süreli farklı basınç uygulanan grupIII ve grupV’de TAFI değerleri hariç diğer parametrelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Standart basınç uygulanan gruplarda TAFI değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<.005$).

5 TARTIŞMA

Fibrinolitik sistemin fizyolojik önemi; damar içi fibrin depozitlerinin organizma tarafından yıkılarak, klinik olarak önemli hemorajik veya trombotik proseslerin artması veya azalmasıdır (115,116). Bu değişiklikler organizmada artmış tromboz veya artmış kanama riski olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi travma esnasında plazmadaki fibrinolitik aktivitede oluşan değişikliklerin sebebi araştırıldığında; cerrahi esnasında oluşan travma ve fibrinolizisi aktive eden faktörlerin salınımı ile ilişkisi noktasında hala açıklanamamış bir çok fizyopatolojik süreç bulunmaktadır (117,118).

Hem açık hemde laparoskopik cerrahiyi içeren tüm cerrahi travmalarda fibrinolitik sistemde oluşan değişiklikler intravasküler fibrin oluşumu ve birikimi ile ilişkilidir. Özellikle pnömoperitoneum oluşturularak yapılan laparoskopik cerrahi girişimlerde alt ekstremitedeki venöz stazın fibrin oluşumu ve birikimi ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). Ayrıca karaciğerin kan akımında azalma oluşturularak özellikle K vitamini ile ilişkili faktörlerin sentezlenmesinde problemlere neden olabilmektedir (120). Laparoskopik cerrahide oluşturulan pnömoperitoneum venöz sistemin endotel hücrelerinde anoksi ve hasara neden olarak endotel hücresi ile ilişkili tPA'nın plazmada artışına ve bu artışla ilişkili tromboembolik komplikasyonların gelişimine neden olabilmektedir. Endotel hücre hasarı sonucunda plazmada aşırı bir şekilde artan tPA fibrinoliziste aşırı artışa neden olabilmektedir (121). Caprini ve ark. yaptıkları çalışmada preoperatif dönemde ve postoperatif 1. günde tromboelastografik indeksler ölçülerek karşılaştırılmış ve laparoskopik kolesistektomi sonrasında kayda değer bir

hiperkogülasyon tablosunun geliştiği rapor edilmiştir (122). Prisco ve ark. yaptıkları çalışmada ise laparoskopik kolesistektomi sonrasında protrombin fragmanlarında artış tespit etmişler ve bu artışın hiperkoagülasyonla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (123). Tüm bu yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarda pnömoperitoneum sonucunda hiperkoagülasyonla ilişkili tromboembolik olaylar veya aşırı fibrinolizis ile ilgili olarak postoperatif dönemde gelişebilecek kanamalar arasındaki etyolojik farkların hangi faktörlerle ilişkili olduğu belirlenememiştir. Bu noktada pnömoperitoneumun süresini veya kullanılan gaz basıncını değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada bu belirsizliklerden yola çıkılarak pneumoperitoneum süresi ve basıncın düzeyi ile ilişkili olarak koagülasyon kaskadı ve fibrinoliziste yer alan önemli parametreler çalışılmıştır.

Schietroma ve ark. yaptıkları çalışmada laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda postoperatif 72. saatte fibrinojen düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama 40 dakikalık operasyon süresinde 14 mmHg basınç ile pnömoperitoneum oluşturulmuştur. Bu hastalarda fibrinojen düzeylerinde yükselme yanında özellikle plazminojen düzeylerinde düşme olması pnömoperitoneum ile ilişkili fibrinolizis artışının vurgulanması açısından önem taşımaktadır (124). Bizim çalışmamızda ise pnömoperitoneum yapılan tüm gruplarda fibrinojen düzeyleri daha düşük olarak bulundu. Fakat kısa süreli olarak düşük ve yüksek basınçla pnömoperitoneum oluşturulan gruplara göre uzun süreli olarak düşük ve yüksek basınçla pnömoperitoneum oluşturulan gruplarda fibrinojen düzeylerinin pnömoperitoneum oluşturulmayan sham grubuna yakın

olduğu tespit edildi. Bu bulgular sonucunda özellikle pnömoperitoneum süresinin fibrinolizis ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bizim çalışmamızda ise pnömoperitoneum yapılan tüm gruplarda fibrinojen düzeyleri daha düşük olarak bulundu. Fakat kısa süreli olarak düşük ve yüksek basınçla pnömoperitoneum oluşturulan gruplara göre uzun süreli olarak düşük ve yüksek basınçla pnömoperitoneum oluşturulan gruplarda fibrinojen düzeylerinin pnömoperitoneum oluşturulmayan sham grubuna yakın olduğu tespit edildi. Bu bulgular sonucunda özellikle pnömoperitoneum süresinin fibrinolizis ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

D-dimer düzeyindeki artış daha çok tromboembolik olayların gelişimi ile ilişkilidir (124). D-dimer düzeylerindeki azalma ise pıhtı oluşumundan sonraki fibrinolizis sürecinin daha aktif olarak işlediğinin bir göstergesidir (124). Bu çalışmada ise pnömoperitoneum uygulanan tüm gruplarda D-dimer düzeylerinde düşme olduğu gözlemlendi. Özellikle uzun süreli yüksek basınçla pnömoperitoneum uygulanan grupta D-dimer düzeyinin en düşük olduğu göze alınırsa bu sonuçlar bize fibrinolizisin pnömoperitoneumda daha hakim bir patolojik süreç olduğunu göstermektedir.

Fibrinolitik sistemdeki pivot enzim plazmindir. Plazmin tPA tarafından plazminojenin aktivasyonu ile oluşturulur. tPA'nın aktivasyonu ise PAI-1 ile düzenlenir (126,127). Dolaşımdaki aktif inhibitör olan PAI-1 ile yapılan hayvan çalışmalarında PAI yüksekliğinin arteriyel ve venöz trombozların azaltılmasında etkin olduğu gösterilmiştir. İlave olarak yapılan insan ve hayvan çalışmalarında PAI-1 eksikliğinde veya azlığında kanama riskinin arttığı ortaya konulmuştur.

Travma veya cerrahi stresle ilişkili olarak erken dönemde PAI-1 düzeyinde artış olduğu geç dönemlerde ise PAI-1 düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre travma veya cerrahi stresin yoğunluğuna göre tromboz veya kanama arasında değişim olabilmektedir (128). Bu çalışmada ise kısa süreli düşük basınç uygulanarak pnömoperitoneum oluşturulan grupta PAI-1 düzeyinde pnömoperitoneum oluşturulmayan gruba göre düşme gözlenirken özellikle kısa süreli yüksek basınç ile pnömoperitoneum oluşturulan grupta PAI düzeyinin belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Bu yükseklik tromboz riskinin azaltılmasında PAI yüksekliğinin etkili olabileceği şeklinde yorumlandı. Uzun süreli yüksek basınç uygulanarak pnömoperitoneum oluşturulan grupta kısa süreli yüksek basınç uygulanarak pnömoperitoneum oluşturulan gruba göre PAI düzeyinde düşme olması yüksek basınçta süre uzadıkça koagülasyon yelpazesinin trombozdan kanamaya doğru değişimi olarak yorumlandı.

tPA eksikliğinde mikrovasküler tromboz ve mikrovasküler fibrin depozisyonu kaçınılmazdır. tPA'nın eksojen olarak verilmesiyle trombozların önlenemediğini gösteren birçok deneysel çalışma mevcuttur. Günümüzde özellikle koroner arterlerin rekanalizasyonu veya akımın tekrar geri döndürülebilmesi için bu aktivatörlerin kullanımı son derece yaygınlaşmıştır (129). Bu çalışmada tPA'nın özellikle kısa süreli yüksek basınç uygulanarak oluşturulan pnömoperitoneum grubunda yüksek olması tromboz riskine karşı koagülasyon sistemindeki değişikliklerin yorumlanması açısından önemlidir. Bunun yanında tPA'nın uzun süreli yüksek basınç uygulanarak oluşturulan pnömoperitoneum

grubunda belirgin şekilde düşmesi pnömoperitoneum için süre uzadıkça ve basınç arttıkça koagülasyon kaskadının fibrinolizis lehine değişimini göstermektedir.

Koagülasyon kaskadının önemli bir basamağında yer alan TAFI pıhtının oluşumu ve fibrinolizis arasındaki kritik dengenin sağlanmasında önemlidir. Günümüzde aktif TAFI'nın inhibe edilmesi antitrombotik tedavide yen bir kapı oluşturabilecektir (130). TAFI seviyesi yüksek olan hastalarda tromboz riskinin artmış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (131-133). Bu çalışmada ise TAFI düzeyinin kısa süreli düşük basınç uygulanarak oluşturulan pnömoperitoneum grubundan başlayarak pnömoperitoneum için sürenin uzadığı veya basıncın artırıldığı diğer gruplarda giderek düştüğü gözlemlendi. TAFI düzeyindeki bu belirgin düşüşün özellikle yüksek basınç kullanımında sürenin uzaması ile belirgin olarak ilişkili olması pnömoperitoneum süresinin çok uzun tutulmaması gerektiğini göstermektedir. TAFI düzeyindeki bu düşüş aynı zamanda yüksek basınç kullanımında sürenin uzaması durumunda fibrinolizise bağlı olarak kanama komplikasyonlarının olabileceğini de göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak bu deneysel çalışmada farklı sürelerde ve farklı basınç uygulanarak oluşturulan pnömoperitoneumun koagülasyon sistemi üzerindeki etkisi araştırıldı. Pnömoperitoneum için uygulanan standart basınç sağlanması ile akut dönemde pnömoperitoneumun süresi uzadıkça fibrinolizis ile ilişkili komplikasyonlar oluşabilir. Çalışmamızda pnömoperitoneum için yüksek basınç ve 60 dakikadan uzun süre uygulanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın bir sonraki

basamağında yüksek basınç ve daha uzun süreli pnömoperitoneum sağlanarak laparoskopinin koagülasyon sistemi üzerindeki etkileri değerlendirilebilir.



6 SONUÇ

1. Pnömoreperitoneumun koagölasyon sistemi üzerine olan etkileri, uygulanan basınç ve süreye bağılı olarak değışebilireceğı gösterilmiştir.
2. Standart basınçlarda dahi sürenin uzaması özellikle fibrinolizis ile ilişkili komplikasyonları artırabilir.
3. Pnömoreperitoneum sırasında süre ve basınç değışikliği koagölasyon sisteminde değışikliğe neden olabilir.

7 KAYNAKLAR

1. Baxter JN, O'Dwyer PJ. Pathophysiology of laparoscopy. Br J Surg 1995;82:1-2
2. Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. Br J Surg. 2001 Oct;88(10):1296-1306.
3. Basedovsky HO, Del Rey A, Klusman I, Frukawa H, Monge Arditi G, Kabiersch A. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. J Steroid Biochem Mol Biol 1991;40:613-618
4. Gaillard RC. Neuroendocrine-immune system interaction: the immune-hypothalamopituitary-adrenal axis. Trends Endocrinol Metab 1994;5:303-309
5. Putensen GH, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. Anesthesiology 1992;77(4):675-680
6. Beutler E. William's Hematology: McGraw-Hill, 2001: 1941.
7. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Wheeler HB, Merli GJ (1998). Prevention of venous thromboembolism. Chest 114:531S-560S.
8. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy R, Ivancovich AD (1987). Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thromboelastography. Anesth Analg 66:856-863.
9. Murphy w, Davies M, Eduardo A (1993). The haemostatic response to surgery and trauma. Br J Anaesth 70:205-213.
10. Egan EL, Boivie EJW, Kazimer FJ, Gilchrist GS, woods JW, owen CA

(1974). Effect of surgical operations on certain tests used to diagnose intravascular coagulation and fibrinolysis. *Mayo Clin Proc* 49:658-664.

11. Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell d, Dorman T, Clarkson K, Siedler A, Breslow MJ, Bell W (1993). Perioperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesthesiology* 79:255-261.

12. Freyburger G, Janvier G, Dief S, Boisseau MR (1997). Fibrinolytic graft surgery: implications for postoperative management. *Anesth analg* 76:504-512.

13. Nicoladies A, Bergqvist D, Hull R (1997). Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 16:3.

14. Begos DG, Modlin IM (1994).laparoscopic cholecystectomy: from gimmick to gold standart. *J Clin Gastroenterol* 19:325-330.

15. Jorgensen JO, Nanel K, Lalak NJ, Hunt DR, North L, Morris DL (1993). Thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. *Br Med J* 306:518-519.

16. Sackier JM, Nibhanupudy B: The pneumoperitoneum-physiology and complications, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): *Endosurgery*. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 155.

17. Ho HS, Wolfe BM: The Physiology and immunology of endosurgery, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): *Endosurgery*. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 163.

18. Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, Gori AM, Fedi S, Cella AP, Gessini GF, Abbate R (2000). Videolaparoscopic cholecystectomy induced a haemostasis activation of a lower degree than does open surgery. *Surg Endosc* 14:170-174.

19. Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, Raue W, Schwenk W (2003). Prospective randomized trial to determine the influence of laparoscopic and conventional colorectal resection on intravascular fibrinolytic capacity. *Surg Endosc* 17:73-77.
20. Nguyen NT, Owings JT, Gosselin R, Pevic WC, Lee SJ, Goldman C, Wolfe BM (2001). Systemic coagulation and fibrinolysis after laparoscopic and open gastric bypass. *Arch Surg* 136:909-916.
21. Milic DJ, Pejicic VD, Zivic SS, Jovanovic SZ, Stanojkovic ZA, Jankovic RJ, Pecic VM, Nestorovic MD, Jankovic ID (2007). Coagulation status and the presence of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 21:1588-1592.
22. Joris JL. Anesthetic Management of Laparoscopy. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*. Sixth edition, Churchill Livingstone, New York, 2005; pp. 2285-2306
23. Lau WY, Leow CK, Li AKC. History of endoscopic and laparoscopic surgery. *World J Surg* 1997; 21:444-453
24. Avcı C, Avtan L. Videoskopik cerrahi- genel bilgiler. Avcı C, Avtan L (editör). *Videoskopik Cerrahi- Temel ve İleri Teknikler*. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. s.3-136
25. Valdivieso E, Saenz R, Cladio N. Natural orifice transluminal endoscopic surgery: putting together minimal invasive techniques for a new era. *Gast Endosc* 2007; 66: 340-342
26. Hatzinger M, Häcker A, Langbein S, Kwon S, Hoang-Böhm J, Alken P. Hans-Christian Jacobaeus (1879-1937): The inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *Urologe A* 2006; 45:1184-1186

27. Zollikofer R. Zur Laparaskopie. Schweiz Med Wochenschr 1924; 54:264
28. Clarke HC. Letters to the editor. To the editor. World J Surg 2001;25:967-968
29. Litynski GS. Kurt Semm and the fight against skepticism: Endoscopic haemostasis, laparoscopic appendectomy and the Semm's impact on the "laparoscopic revolution". JSLS 1998;2:309-313
30. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). JSLS 1999;3:163-167
31. Byron JW, Markenson G, et al: A randomised comparison of Veress needle and direct insertion for laparoscopy. Surg Gynecol Obstet 177:259-1993.
32. Fletcher DR: Laparoscopic access, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): Endosurgery. New York/London: Churchill-Livingstone, 1996, p 189.
33. Hanney RM, Alle KM, Cregan PC: Major vascular injury and laparoscopy. Aust N Z J Surg 65:533, 1995.
34. Catarci M, Carlini M, Gentileschi P, Santoto E: Major and minor injuries during the creation of pneumoperitoneum. A multicenter study on 12, 919 cases. Surg Endosc 15:566, 2001.
35. Avtan L, Özmen V. Pnöperitoneum. Avcı C, Avtan L, editörler, Videoskopik Cerrahi. Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. p: 81-95
36. Erkan M, Tekant Y. Laparoskopik Cerrahi. Sayek İ, editör. Temal Cerrahi 3. baskı. Güneş Tıp Kitabevi. 2004. s. 1651-1672

37. Prescher T: Video imaging, in Toouli JG, Gossot D, Hunter JG (eds): Endosurgery. New York/London: Churchill-Livinstone, 1996, p 41.
38. Richardson WS, Trus TL, Heter JG. Laparoscopic Surgery. In: Carol EH, Conner S, editors. The Surgical Clinics of North America. W. B. Saunders Company. 1996. p. 437-644
39. Ivankovich AD, Miltich DJ, Albrecht RF, et al. Cardivaculer effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in dog. *Anesthesiology* 1975; 42: 281-287
40. Leighton TA, Liu SY, Bongard PS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. *Surgery* 1993; 113: 527-531
41. Bongard PS, Pianium NA, Leighton TA, et al. Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:140-146
42. Chekan EG, Pappas TN: Minimally Invasive Surgery. In: Townsend CM Jr, editor. Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, Inc; 2001: p. 292-310
43. Azbarov AA, Burov NE, Butovskii SA, Zhdanova OR, Kornienko AN. Correction of cardiorespiratory disorders in laparoscopic cholecystectomy. *Anesteziol Reanimatol.* 2001; 2: 24-28
44. Chui PT, Gin T, Oh TE. Anaesthesia for laparoscopic general surgery. *Anaesth Intens Care.* 1993; 21: 163-171
45. Wallace DH, Serpell MG, Baxter JN, O'Dwyer PJ. Randomized trial of different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 1997; 84, 4: 455-458

46. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Makisalo H, Lindgren L. A comparison of gasless mechanical and conventional carbon dioxide pneumoperitoneum methods for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1998; 86, 1: 153-158
47. McDougall EM, Monk TG, Wolf JS, et al. The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. *J Am Coll Surg* 182:317, 1996.
48. Lindberg F, Bergqvist D, Bjorck M, Rasmussen I: Renal hemodynamics during carbon dioxide pneumoperitoneum: An experimental study in pigs. *Surg Endosc* 17:480, 2003.
49. Bardoczky GI, Engelman E, Levarlet M, Simon P. Ventilatory effects of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry. *Anaesthesia* 1993;48:309-311.
50. Joris J, Kaba A, Lamy M. Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. *Br J Anaesth*. 1997; 79, 4: 422-426
51. Alexander JJ. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth*. 1997; 79: 369-378
52. Calley MP, Soper NJ: Physiology of the pneumoperitoneum, in Hunter don/Philadelphia: Bailliere Tindall, 1993, p 757.
53. Ho HS, Gunter RA, et al: Intraperitoneal carbon dioxide insufflation and cardiopulmonary functions. *Arch Surg* 127:928, 1992.
54. Wittgen CM, Andrus CH, et al: Analysis of the hemodynamic and ventilatory

effects of laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 126:997, 1991.

55. Cullen DJ, Eger EI: Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. Anesthesiol 41:345, 1974.

56. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. Br J Anaesth.1996;77:448-452

57. Grande M, Tucci GF, Adorisio O et al. Systemic acute-phase response to conventional laparoscopic and open cholecystectomy. Surg endosc 2002; 16: 313-316

58. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. Br J Anaesth. 1997; 78: 128-133

59. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg. 1995; 221, 4: 372-380

60. Tsiminikakis N, Chouillard E, Tsigris C, Diamantis T, Bongiorno C, Bramis I. Fibrinolytic and coagulation pathways after laparoscopic and open surgery: a prospective randomized trial. Surg Endosc (2009) 23:2762-2769.

61. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. Chest 2003; 124: 33S-9S.

62. Ziedins-Brummel K, Orfeo T, Jenny MS, Evense SJ, Mann KG.. Blood Coagulation and Fibrinolysis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F (Eds.). Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Co; 2003. p. 727-40.

63. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Clowes AW. Overview of Coagulation, Fibrinolysis, and Their Regulation. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Trombosis. Basic Principles and Clinical Practice 4th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Co; 2003. p. 17-9.

64. Francis CW, Marder VJ. Physiologic Regulation and Pathologic Disorders of Fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Trombosis. Basic Principles and Clinical Practice 4th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Co;2003. p. 975-7.

65. Bachmann F. The Plasminoge-Plasmin Enzyme System. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Salman LW (Eds.). Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Practice 3th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1994. p. 1592-613.

66. Bachmann F. The Plasminogen-Plasmin Enzyme System. In: colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Practise Trird ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co;1994.p.1592-613.

67. Rijken DC, Sakharov DV: Basic principles in thrombolysis: regulatory role of plasminogen. Thromb Res 2001;103:41-9.

68. Francis CW, Marder VJ. Physiologic Regulation and Pathologic Disorders of Fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ and Sazman LW (Eds.). Hemostasis and Trombosis. Basic Principles and Clinical Practice Fourth ed. Philadelphia, Wolters Kluwer Co;2003.p.975-7.

69. Silverman LM, Christenson RH, AminoAcids and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. (1994) Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Sounders Company, 625-734.

70. Kravithof EK, Cousin E. Plasminogen activator inhibitor 2. Isolation and characterization of the promoter region of the gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 156 (1):383-388.
71. Meijers JCM, Marquat JA, Bertina RM, Bouma BN, Rosendaal FR. Protein C inhibitor (plasminogen activator inhibitor-3) and the risk of venous thrombosis. *Br. J of Haematology*, 118(2), p 604-609.
72. Lijnen R, Hoylaert M, Collen D. Neutralization of heparin activity by binding to human histidine-rich glycoprotein. *Thromb. Res.* 29:443-446.
73. Lijnen R, Hoylaert M, Collen D. Heparin binding properties of human histidine-rich glycoprotein. Mechanism and role in the neutralization of heparin in plasma. *J Biol Chem.* 258;3803-3808.
74. Bajzar L: Trombin activatable fibrinolysis inhibitor and antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 200;20:2511-8.
75. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JCM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *Thromb Res* 2001;101:329-54.
76. Taylor FB Jr, Lockhart MS. Whole Blood Clotlysis: in vitro modulation by activated protein C. *Thromb Res* 1985;37:639-49.
77. Bajzar L, Nesheim ME. The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1990;268:8608-16.
78. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI,

a thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem 1995;270:14477-84.

79. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. J Biol Chem 1991;266:21833-8.

80. Hendriks D, Scharpa S, Van Sande M, Lommaert MP. Characterization of carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. J Clin Chem Clin Biochem 1989;27:277-85.

81. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation of inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. Biochem Biophys Res Commun 1989;162:933-9.

82. Levin Y, Skidgel RA, Erdos EG. Isolation and characterization of the subunits of human plasma carboxypeptidase N (kininase I). Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:4618-22.

83. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycolysis, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. J Biol Chem 1998;273(4):2127-35.

84. Bajzar L, Nesheim M, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI dependent. Blood 1996;88:2093-100.

85. Bauma BN, Meijers CM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). J Thromb Haemost 2003;1:1566-74.

86. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI or procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271:16603-8.

87. Bazjar L, Nesheim M, Morser J, Tracy PB. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998;273:2792-8.

88. Walker ID: Management of thrombophilia in pregnancy. *Thromb Haemost* 1991;5:227-33.

- Nesibe 3. A28. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM: Thrombin Activatable fibrinolytic inhibitor and the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:2855-9.

89. Florain-Kujawski M, Heppensyetd DA, Ma Q, Jeske W, Fareed J. Non-coagulant variants of thrombin are capable of activating procarboxypeptidase U. *J Thrombin Haemost* 2003;1(suppl 1):p.804.

90. Glaser CB, Morser C, Clarke JH, Blasko E, McLean K, Kuhn I, Chang RJ, Lin JH, Vilander L et al. Oxidation of specific methionine in thrombomodulin by activated neutrophil products blocks cofactor activity. A potential rapid mechanism for modulation of coagulation. *J Clin Invest* 1992;90:2565-73.

91. Askai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Eng J Med* 1991;325:153-8.

92. Meijers JCM, Oidik EJD, Mosnier LO, Bos R, Bouma BN, Nieuwen-huis HK, Fijnheer R: Reduced activity of TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematology* 2000;108:518-3.

93. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability

and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 2000;275:12868-78.

94. Chetaille P, Alessi MC, Kouassi D, Morange PE, Vauge IJ: Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2000;83:902-5.

95. Mosnier LO, Von dem Borne PAK, Meijers JCM, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80:829-35.

96. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbrouck JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.

97. Vileg AV, Van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of FIX increase the risk of venous thrombosis. *Blodd* 2000;95:3678-82.

98. Meijers JCM, Tekelenburg WI, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Eng J Med* 2000;342:696-701.

99. Silveira A, Schattmen K, Goossens F, Moor E, Scharpe S, Stronqvist M, Hendriks D, Hamsten A. Plasma procaryboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000; 84:364-8.

100. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC et al. HIFMECH Study Group. Plasma thrombin activatable fibrinolytic inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the North and South Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:867-73.

101. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, Alessi MC, Luc G, Arveiler D et

al. Association between TAFI antigen and Ala1471Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. *Thromb haemost* 2003;89(3):554-60.

102. Brouwers GJ, Leebeek FWG, Tanck MWT, Lukema JW, Kluft C, de Maat MPM. Association between thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. The APRAIS study. *Thromb Haemost* 2003;90:92-100.

103. Boffa MB, Hamil JD, Maret D, Brown D, Scott ML, Nesheim ME, Koschinsky ML: Acute phase mediators modulate TAFI gene expression in HepG2 cells. *J Biol Chem*.2003;278(11):9250-7.

104. Mosnier LO, Lisman T, Van der Berg HM, Niewenhuis HK, Meijers JCM, Bouma BN. The defective down regulation of fibrinolysis in haemophilia A can be restored by increasing the TAFI plasma concentration. *Thromb Haemost* 2001;86:1035-9.

105. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli CA, Semeraro N et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003;38(1):230-7.

106. Wada H, Nobori T, Watanabe R, Shiku H, Sakuragawa N: Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor(TAFI) in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC). *Turk J Haematol* 2002;19(2):235-7.

107. Antovic JP, Hamad RR, Antovic A, Blamback M, Breme K: Does Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation? *Thrombin Haemost* 2002;88:644-7.

108. Montaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina CA, Alvares-Sabin J: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in the phase of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:1038-40.
109. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, Morioka K, Urakawa H, Tanaka T et al. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):736-41.
110. Walenga JM, Florian M, Hoppensteadt DA, Demir m, Leitz H, Jeske WP et al. Heparin, LMW heparins and HC II binding oligosaccharides, but not pentasaccharide regulate TAFI. *ThrombHaemost* 2001;(Suppl):p.2011.
111. Florian-Kujawski M. Molecular Weight Dependence on the Modulation of Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor (TAFI) Functionality by Heparins (Dissertation). Loyola University Medical Center, Graduate School 2003.
112. LadenVall C, Gils A, Jood K, Blomstrand C, Declerck PJ, Jern C. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation. *Thromb. Vasc. Biol* 2007;27:955-62.
113. Leebeek F, Goor M et al. High functional levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor are associated with an increased risk of first ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost*; 2005; 3: 2211-2218.
114. Santamaria A, Oliver A, Borrell M et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke*, 2003;34:2387-91.

115. Kluft C, Bradjman P, Veldhuyzen-Stolk EC: Screenings of fibrinolytic activity in plasma euglobulin fraction on the fibrin plate. In: Davidson J, Samama MM, and Desnoyers P (eds): Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombosis. New York: Raven Press, 1976, pp 57-65.
116. Astrup T: The biological significance of fibrinolysis. Lancet 1957;15:5565-5568.
117. Kernoff PBA, McNicol GP: Normal and abnormal fibrinolysis. Br Med Bull 1977;33:239-244
118. Grant PJ, Medcalf RL: Hormonal regulation of haemostasis and the molecular biology of the fibrinolytic system. Clin Sci 1990;78:3-11.
119. Beebe DS, McNevin MP, Crain JM, Letourman JG, Belani KG, Arbams JA, Goodale RL (1993) Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy. Surgery 176:443-447.
120. Orerud S (1953) Experimental studies on portal circulation at increased intraabdominal pressure. Acta Physiol Scand (Suppl) 109:1-95.
121. Martinez C, Lopez A et al. Fibrinolytic Activity in Laparoscopic Cholecystectomy. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surg Tech 1998;8(6):417-23.
122. Caprini JA, Arcelus JJ, Laubach M, Size G, Hoffman KN, Coats II RW, Blattner S (1995) Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 9: 304-309.
123. Prisco D, De Gaudio AR, Carla R, Gori AM, Fedi S, Cella Ap, Genuini GF, Abbate R (2000) Videolaparoscopic cholecystectomy induces a hemostasis

activation of lower grade than does open surgery. Surg Endosc 14: 170-174.

124. Schietroma M, Carlei F, Mownah A et al. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. Surg Endosc (2004) 18:1090-1096.

125. Owings JT, Gosselin RC, Battistella FD, Anderson JT, Petrich M, Larkin EC (2000) Whole blood D-dimer assay: an effective noninvasive method to rule out pulmonary embolism. J Trauma 48:795-799.

126. Holmdahl L (1997) The role of fibrinolysis in adhesion formation. Eur J Surg Suppl:24-31.

127. Gaffney P, Longstaff C (1994) an overview of fibrinolysis. In: Bloom A, Forbes C, Thomas D, Tuddenham E (eds) Haemostasis and thrombosis. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp549-573.

128. Randal J, Westrick T. Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis. Current Drug Targets, 2007;8: 996-1002.

129. Zorio E, Gilabert J et al. Fibrinolysis: The key to new pathogenetic mechanisms. Current Medicinal Chemistry, 2008;15:923-929.

130. Pauline F, Chantal JN, Mercedes Valls Seron. Recent developments in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor research. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2009;9:1165-1173.

131. LadenVall C, Gils A, Jood K, Blomstrand C, Declerck PJ, Jern C. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation. Thromb. Vasc. Biol 2007;27:955-62.

132. Leebeek F, Goor M et al. High functional levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor are associated with an increased risk of first ischemic stroke. *J. Thromb. Haemost*; 2005; 3: 2211-2218.
133. Santamaria A, Oliver A, Borrell M et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke*, 2003;34:2387-91.

