



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

**SEZARYEN OPERASYONLARINDA SPİNAL ANESTEZİ ÖNCESİ İKİ
FARKLI KOLLOİD SIVI İLE YAPILAN İNTRAVENÖZ ÖN YÜKLEMENİN
TROMBOELASTOGRAFİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tijen YILMAZLAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2009



T.C.
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEZARYEN OPERASYONLARINDA SPİNAL ANESTEZİ ÖNCESİ İKİ
FARKLI KOLLOİD SIVI İLE YAPILAN İNTRAVENÖZ ÖN YÜKLEMENİN
TROMBOELASTOGRAFİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Tijen YILMAZLAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Gürkan TÜRKER

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	ii
Summary	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	12
Bulgular	15
Tartışma ve Sonuç	21
Kaynaklar	26
Teşekkür	29
Özgeçmiş	30

ÖZET

Çalışmamızda sezaryen operasyonlarında spinal anestezi öncesi iki farklı kolloid sıvı ile yapılan intravenöz (iv) ön yüklemenin tromboelastografi üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

ASA I-II, 20-50 yaş aralığında, 50 gebe çalışmaya alındı. Olgular randomize olarak 2 eşit gruba ayrıldı:

Grup HEN (n=25): 500 ml %6 hidrosietil nişasta 130/0.4

Grup JEL (n=25): 500 ml %4 süksinile jelatin

Spinal anestezi öncesi olgulardan bazal tromboelastografi (TEG) için kan örnekleri alındı. Daha sonra gruplardaki solüsyonlardan biri ile iv 500 ml ön yükleme yapıldı. Ön yükleme sonrası, her olgudan ikinci kan örnekleri TEG kullanılarak çalışıldı. TEG eğrisi üzerinden reaksiyon süresi (r zamanı), pıhtı oluşum zamanı (k zamanı), pıhtı oluşum hızı (α açısı) ve maksimum amplitüd (MA) değerleri kaydedildi.

Intravenöz ön yüklemeyi takiben, spinal anestezi sol lateral dekubitus pozisyonda L3-4 intervertebral aralığından 27G spinal iğne kullanılarak uygulandı. Tüm olgulara intratekal olarak 8 mg hiperbarik bupivakain ve 20 μ g fentanil karışımı verildi. Spinal anesteziyi takiben hastalar hızlı bir şekilde sırtüstü pozisyona çevrildi. Olguların aldığı total iv kristalloid sıvı volümleri, hipotansiyon ve bradikardi; kullanılan efedrin ve atropin dozları; en üst duyu bloğu seviyesi ve yenidoğanın Apgar skorları kaydedildi.

Gebelerin demografik verileri, hipotansiyon insidansı, efedrin kullanımı ve en üst duyu bloğu seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında, kolloid sıvı ön yüklemesini takiben her iki grupta da r zamanı ve MA değerlerinde anlamlı azalma belirlendi (sırasıyla, $p < 0.001$ and $p < 0.01$). Grup HEN'de ön yükleme sonrasında α açısında anlamlı olarak azalma saptanırken, aynı azalma Grup JEL'de görülmedi ($p < 0.05$). Her iki grupta bazal değerlere göre iv ön yükleme sonrası k zamanı değerlerinde anlamlı azalma bulunmadı. Her iki grup tüm TEG parametreleri açısından benzer bulundu.

Sonuç olarak, spinal anestezi altında elektif sezaryen cerrahisi planlanan sağlıklı gebelerde TEG ölçümleri, 500 ml nişasta veya jelatin ile yapılan ön yüklemenin hafif hipokoagülasyonla ilişkili olabileceğini göstermiştir, ancak her iki grupta da infüzyon sonrası TEG parametreleri normal referans sınırlarda veya alt sınırlara oldukça yakın olarak seyretmiştir. Farklı sıvı ön yükleme rejimlerinin koagülasyona olan etkilerini ve bunların potansiyel klinik etkilerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Spinal anestezi, hidroksietil nişasta, jelatin, tromboelastografi.

SUMMARY

Comparison The Effects of Intravenous Preloading with Two Different Colloid Fluids on Thromboelastography Prior to Spinal Anesthesia for Cesarean Section

The aim of our study was to compare the effects of intravenous (iv) preloading with two different colloid fluids on thromboelastography prior to spinal anesthesia for cesarean section.

ASA I-II , age between 20-50 year old, 50 parturients enrolled to the study. Patients were randomized into two groups:

Group HEN (n=25): 500 ml %6 hydroxyethyl starch 130/0.4

Group JEL (n=25): 500 ml %4 succinylated gelatin

Prior to spinal anesthesia, baseline blood samples were obtained for thromboelastography (TEG). Then, 500 ml of iv colloid preloading was performed with one of the group solutions. Second blood samples were obtained for TEG analysis immediately after preloading. TEG parameters were recorded in terms of reaction time (r time), clot formation time (k time), clot formation rate (α angle) and maximum amplitude (MA).

Spinal anesthesia was performed in the lateral decubitus position with 27G spinal needle at L3-4 intervertebral space after intravenous preloading. All patients were received mixture of 8 mg hyperbaric bupivacaine and 20 μ g fentanyl intratecally. Patients were than turned to the supine position immediately after spinal anesthesia. Total iv cristalloid fluid volumes infused intraoperatively; intraoperative hypotension and bradycardia; intraoperative ephedrine and atropine use; the highest level of sensory block; and Apgar scores of the newborn were recorded.

There were no significant differences between the groups regarding demographic data of parturient, intraoperative hypotension incidence, ephedrine use and the highest level of sensory block. Both groups had significantly shorter means of r time and MA after iv colloid preloading

compared to baseline values ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). The α angle was significantly decreased after iv preloading in Group HEN, but not in Group JEL ($p < 0.05$). No significant differences in k time were found after iv preloading compared to baseline values in both groups ($p > 0.05$). All TEG parameters were similar between two groups.

In conclusion, TEG showed that preloading with 500 ml starch or gelatin is associated with a mild hypocoagulable effect in healthy parturients presenting for elective cesarean section under spinal anesthesia, but postinfusion TEG parameters in both groups remained within a normal reference range or so close to minimum values. Further studies are needed to assess the coagulation effects of different fluid preloading regimens and potential effects on clinical outcomes.

Key words: Spinal anesthesia, hydroxyethyl starch, gelatin, thromboelastography.

GİRİŞ

Günümüz anestezi uygulamaları arasında, nöroaksiyel anestezi (spinal, epidural, kombine spinoepidural ve kaudal bloklar) önemli yer almaktadır. Nöroaksiyel anestezi, endikasyonu olan olgularda genel anesteziye iyi bir alternatif oluşturarak anestezistin seçeneklerini artırır. Klinik çalışmalarda genel anestezi ile karşılaştırıldığında nöroaksiyel bloğun postoperatif mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (1, 2). Rejyonel anestezi ile kanama ve transfüzyon gereksinimi, postoperatif venöz tromboz, pulmoner emboli, solunumsal ve kardiyak komplikasyonların insidansı azalmaktadır (1). Sempatektomi ile alt ekstremité kan akımında artış sağlaması ve rezidüel analjezi ile cerrahiye nöroendokrin stres yanıtının azaltılması da nöroaksiyel blokların avantajları arasında yer almaktadır. Postoperatif uzamış analjezik etki parenteral opioid gereksinimini azaltarak, aşırı sedasyon ve hipoventilasyon riskini en aza indirmektedir (2).

Nöroaksiyel anestezi en hızlı gelişmeyi obstetrik cerrahi alanında göstermiştir. Günümüzde sezaryen için de genel anesteziye oranla rejyonel anestezi daha fazla tercih edilmektedir. Rejyonel anestezi tekniği olarak gebelere spinal, epidural veya kombine spinoepidural anestezi uygulanmaktadır. Rejyonel anestezi ile anne uyanık kalarak, doğum deneyimini yaşayabilmekte ve bebek potansiyel solunumu deprese eden ajanlara daha az maruz kalmaktadır (2). Diğer taraftan, maternal pulmoner aspirasyon riski ortadan kalkmakta ve postoperatif ağrı tedavisi için spinal opioid veya kontinü epidural anestezi uygulama olanağı bulunmaktadır (2). Çalışmalarda genel anesteziye göre rejyonel anestezi ile daha az maternal morbidite ve mortalite görüldüğü saptanmıştır (3, 4). Genel anestezide mortalite artışının nedeni olarak pulmoner aspirasyon ve entübasyonda başarısızlık gibi durumlar gösterilmiştir.

Nöroaksiyel anestezi obstetrik cerrahi için daha çok tercih edilmekle birlikte, tekniğin özelliklerine bağlı olarak bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. En sık gözlenen komplikasyonlar arasında; hipotansiyon, bradikardi, baş ağrısı, bel ağrısı

ve nörolojik semptomlar yer almaktadır (5, 6). Bunların arasında, intraoperatif hipotansiyon blok seviyesinin altında sempatik tonusun azalması sonrası görülen venöz göllenmeye bağlıdır (1, 4, 5). İntraoperatif hipotansiyon annede bulantı ve kusma, daha önemlisi uteroplasental kan akımında azalmaya bağlı fetal asidoz ile sonuçlanabilmektedir (7-9). Bu nedenle, arteriyel hipotansiyonun önceden yapılan intravenöz (iv) sıvı yüklemesi ile önlenmesi veya en kısa zamanda tedavi edilmesi gerekmektedir. Spinal anesteziye bağlı hipotansiyonun önlenmesinde olgulara 20 ml/kg kristaloid veya 500 ml kolloid solüsyonla iv ön yükleme yapılması önerilmektedir (10, 11). Çalışmalarda, kristaloid solüsyonlara göre kolloidlerin arteriyel hipotansiyonun ön tedavisinde daha etkin oldukları bildirilmiştir (10, 11).

Kolloidler bozulmamış kapillerlerden az geçen büyük moleküllerdir. İnterstisyel sıvıyı intravasküler kompartmana çekerek, osmotik basıncı artırırlar. Kolloid solüsyonlar doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Doğal kolloidler arasında, insan albümini ve plazma protein solüsyonları yer almaktadır. Sentetik kolloid sıvılar ise jelatin, dekstran ve hidroksetil nişasta içeren solüsyonlardan oluşmaktadır. Doğal kolloidlerin sağlanmasındaki zorluklar, yüksek maliyetleri ve ciddi komplikasyonları kullanım endikasyonlarını sınırlandırmaktadır. Sentetik kolloid solüsyonlar arasında düşük molekül ağırlıklı %6 hidroksetil nişasta (130/0.4) ve %4 süksinile jelatin ise intraoperatif dönemde sıklıkla tercih edilmektedir. Bu solüsyonlar, hacim tamamlayıcı olarak plazmada 4-6 saat gibi uzun bir süre kalarak etkinliğini sürdürebilmektedirler. Bu kolloidler, etkin ve kolay elde edilebilir olmaları nedeniyle, akut hipovoleminin iv replasman tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabilirler. Yan etki olarak allerjik reaksiyonlar gösterilmektedir, ancak görülme sıklığı düşüktür. Önemli bir diğer yan etki de, doğrudan veya dolaylı yoldan koagülasyon üzerine olan olumsuz etkileridir (12, 13).

Hidroksetil nişasta, mısırdaki bulunan dallı amilopektinin hidroksetilasyon ve hidrolizinden elde edilen yüksek polimerik glukoz bileşenidir (14). Nişasta solüsyonları hazırlandıkları *in vitro* molekül ağırlıklarına (MA) göre yüksek MA (450-480 kDa), orta MA (200 kDa) ve düşük MA (70 kDa) nişasta olarak klasifiye edilirler. Ancak, bu klasifikasyon klinik için anlamlı değildir, çünkü *in vivo* koşullarda

nişasta metabolize edilerek MA değeri değişmektedir. Nişastanın, MA değerindeki değişim terapötik etkinliği ve yan etkileri belirlemektedir. Nişastanın metabolize olma hızı içerdiği hidroksietil subgruplarının oranına bağlıdır. Subgrup oranı ne kadar fazla ise metabolize olma hızı o kadar yavaş olmakta ve bu nedenle böbreklerden atılımı azalarak plazmadan eliminasyonu uzamaktadır. Yüksek volümlerde (>1500 ml) iv hidroksietil nişasta infüzyonlarının kullanımı, plazmada büyük moleküllerin birikimi ile koagülasyon bozukluklarına neden olabilmektedirler. Koagülasyon bozukluğunun nedeni olarak; faktör VIII/von Willebrand faktörün azalması, trombosit fonksiyonlarının bozulması, fibrin pıhtılarının birleşmesi ve reolojik parametreler üzerinde istenmeyen etkilerin oluşması gösterilmiştir (15). Düşük MA grubundaki %6 hidroksietil nişasta (130/0.4), hızlı plazma eliminasyonu ile (subgrup oranı düşük) diğer iv nişasta solüsyonlarına göre koagülasyon parametreleri üzerinde daha az negatif etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür (16, 17).

Modifiye sıvı jelatin, süksinillenmenin yarattığı belirgin negatif yük sonucu uzun ve gergin polipeptid zincirlerle karakterizedir. %4 süksinile jelatinin molekül ağırlığı 30,000 Da olup, molekülleri süksinillenme sırasında gerilir, bu nedenle süksinillenmemiş jelatine göre çok daha fazla alan kaplayabilir. Plazmadaki etkinliği iv infüzyon volümüne ve böbreklerden atılım hızına bağlıdır. Koagülasyon sistemi üzerine direkt olumsuz yan etkisi belirlenmemiş olsa bile, hemodilüsyon yoluyla koagülasyon üzerine olası negatif etkileri olabileceği bildirilmiştir (18, 19).

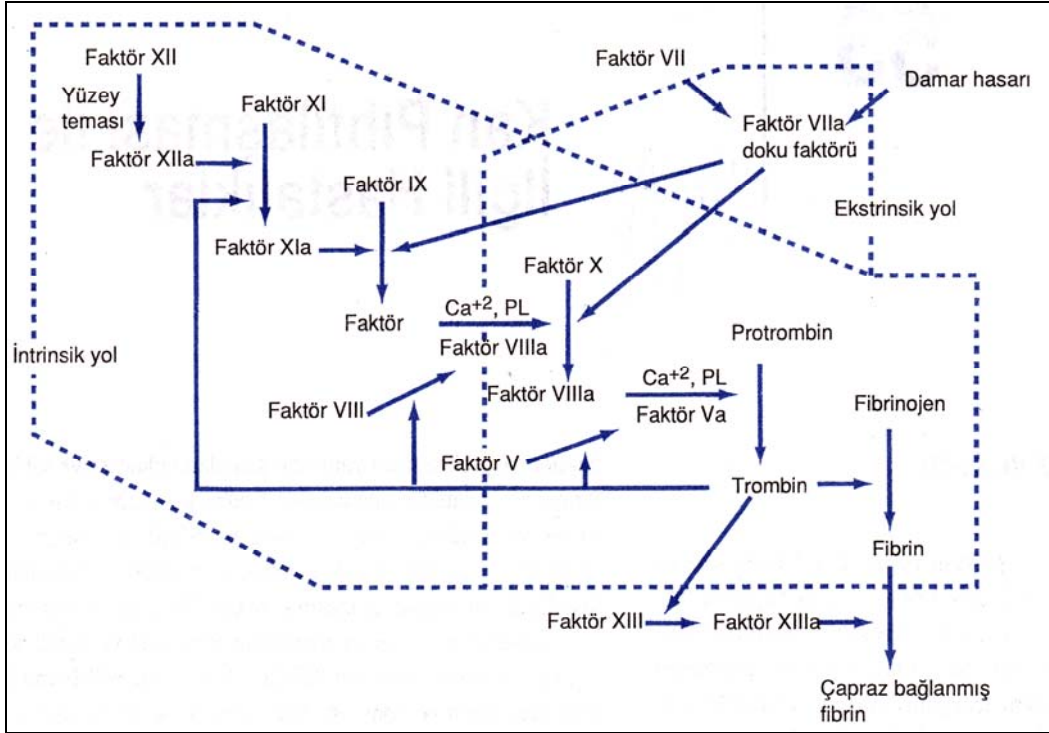
Normal koagülasyon sistemi, çok sayıda unsurun damar hasarının olduğu yerde hızla hemostatik bir plak oluşturacak biçimde etkileşmesine bağlıdır. Ancak birçok biyolojik süreçte olduğu gibi bu reaksiyon da normal endotel üzerinde tıkaçıcı bir plak oluşmasını önleyecek biçimde kontrol altında tutulur. Trombositler, damar hasarını takiben ilk hemostatik plağı oluşturan küçük, nükleusu bulunmayan hücrelerdir. Kemik iliğinde megakaryositler tarafından oluşturulan trombositler, dalaktaki retiküloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılmadan önce 7-10 gün boyunca dolaşımda kalırlar. Normal trombosit sayısı 150,000-450,000/mm³ arasındadır. Dolaşımdaki trombositlerin hasarlı damar yüzeyiyle etkileşme sürecine

birincil hemostaz adı verilir. İlk trombosit plağı oluştuktan sonra ikincil hemostaz bu nispeten gevşek yapıyı sağlamlaştırır ve çapraz bağlantılı fibrin liflerinin oluşturduğu bir ağ ile pıhtı sabit (dayanıklı) hale getirilir. Kan pıhtılaşmasında rol oynayan plazma proteinleri dolaşımında normal hemostaz için gerekenin çok üstündeki miktarlarda inaktif zimojenler veya profaktörler olarak bulunurlar. Damar hasarının ve subendotel tabakanın ortaya çıkmasından sonra kan doku faktörüyle karşı karşıya gelir; bu, ikincil hemostazın ekstrinsik basamağını oluşturur (başlangıç fazı da denir). Bu doku faktörü, faktör VIIa'ya bağlanır ve sonra kalsiyum iyonları varlığında faktör IX'u ve faktör IXa'yı, faktör X ve faktör Xa'yı aktive eder. Bu süreç doku faktörü- faktör VIIa- faktör X kompleksine bağlanan doku basamağı faktör inhibitörü tarafından hızla engellenir.

Uzun süreli prokoagülan bir yanıtın oluşması için intrinsik basamaktaki unsurların da olaya katılması gerekir; bu, ikincil hemostazın güçlenme fazıdır. Bu kritik güçlenme fazı prokoagülan yanıtın başlangıç fazında az miktarda trombinin oluşmasıyla gerçekleşir. Trombin *feedback*'i (geri besleme) faktör XI, faktör V ve faktör VIII'i aktive eder. Faktör XIa faktör IX'u ve faktör IXa'yı aktive eder; daha sonra kalsiyum iyonları varlığında faktör VIIIa ve bir fosfolipid membran yüzeyiyle etkileşerek "intrinsik faktör X-az kompleksi" oluşturur. Daha sonra faktör Xa kalsiyum iyonları varlığında kofaktör faktör Va ve bir fosfolipid membran yüzeyiyle etkileşerek protrombinaz kompleksi oluşturur. Bu iki prokoagülan enzim kompleksi hasar bölgesinde hızla trombin üretmek için kendi zimojen substratlarını aktif enzimlere dönüştürürler (20).

Trombin üç çift polipeptid zincirinden ($A\alpha\beta\gamma$ olarak adlandırılır) oluşan ve büyük bir asimetric protein (molekül ağırlığı yaklaşık 340,000 Da) olan fibrinojeni proteolitik olarak keser. Ortaya çıkan fibrin monomerleri polimerize olarak suda çözünmeyen bir ağ oluştururlar; daha sonra bu ağ transglutaminaz faktör XIIIa ile çapraz bağlantılar kurarak lizise dirençli bir pıhtının oluşmasını sağlar. Fibrinojeni fibrine dönüştürmesine ek olarak trombin normal prokoagülan yanıt için şart olan birkaç işleve sahiptir. Trombin trombositleri de aktive ederek prokoagülan fosfolipidlerin ortaya çıkmasına (faktör X-az ve protrombinaz kompleksleri için bir

yüzey membranı oluşturur) ve tromboksan A₂, kalsiyum iyonları, adenzin difosfat, von-Willebrand faktörü, fibronektin ve trombospondin gibi çok sayıda trombosit aktive edici maddenin salınmasını da uyarır. Ayrıca trombin fibrin polimerleri arasında çapraz bağlantılar oluşturan faktör XIII'ü de aktive eder (20) (Şekil- 1).



Şekil-1: Normal koagülasyon kaskadı.

Gebelikte edinsel olarak hiperkoagülabiliteye eğilim olabilmektedir. Fibrinojen ve faktör VII, VIII, IX ve XII plazma konsantrasyonları gebelerde artarken, sadece faktör XI düzeyi azalabilir. Üçüncü trimesterin geç dönemlerinde ise, trombosit sayısı %10-20 oranında azalmaktadır ve fibrinolizin hızlanması görülebilir (2, 26).

Koagülasyon kaskadının çeşitli aşamaları hakkında yorum yapabilmemizi sağlayan farklı tarama testleri mevcuttur. Her bir test spesifik bir aşamayı veya faktörün eksikliğini yansıtabilmektedir (20) (Tablo -1).

Tablo-1: Koagülasyon bozukluğunda kullanılan tarama testleri ve yorumlanması.

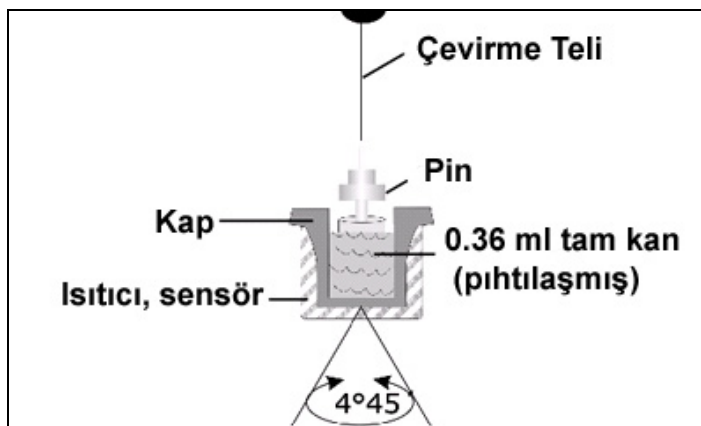
Tarama Testi	Araştırılan Mekanizma
Tam kan sayısı ve periferik yayma	Trombositler, birincil hemostaz
Kanama zamanı	Birincil hemostaz
Protrombin Zamanı	İkincil hemostaz, ekstrinsik yol
Aktive edilmiş kısmi tromboplastin zamanı	İkincil hemostaz, intrinsik yol
Trombin pıhtı zamanı	Fibrinojenin fibrine dönüşümü

Koagülasyon sisteminin durumunu belirlemede standart testler sınırlı bilgi sağladığından tromboelastogram (TEG) gibi yeni testlerin arayışına girilmiştir. TEG'in orjinal tanımlaması, 1948 yılında Hartert tarafından yapılmıştır. Bu test, tek bir ölçümle koagülasyon kaskadının birkaç aşaması hakkında bilgi verebilmekte ve yorum yapabilmeyi sağlamaktadır. Diğer koagülasyon testleri ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, TEG ile güvenilir sonuçlar elde edilmiş ve hemostaz hakkında daha geniş bilgi sağladığı gösterilmiştir (21, 24, 25). TEG yavaş venöz akıma benzeyen düşük kesme (*shear*) ortamında, kanın viskoelastisite özelliklerini ölçmektedir. Kesme-elastisitede (*shear-elasticity*) değişimlerin paterni, pıhtı oluşumunun ve büyümesinin kinetiklerinin belirlenmesine ve aynı zamanda oluşmuş pıhtının dayanıklılık ve stabilitesinin derlendirilmesine de olanak sağlar. Pıhtının dayanıklılık ve stabilitesi, pıhtı oluşumu için gerekli faktörlerin yeterliliği kadar hemostazdaki etkinliğini de göstermektedir (22). TEG analizörü (Computerized Thrombelastograph(r) Coagulation Analyzer [Haemoscope Corp. Skokie IL.]) iki örneği aynı anda çalıştırabilme olanağı sağlamaktadır (Şekil- 2). Alınan kan örneği (0,36 ml) özel kaba konularak cihaza yerleştirilir (Şekil- 3). Çevirme teline sahip piston örneğin üstüne kapatılır. Çevirme teli 45° açıyla öne ve arkaya doğru sürekli hareket eder. Normal koşullarda pıhtı hızla başlangıç ve güçlenme fazına geçer. Fibrin monomerleri aktive olmuş trombositler ile birleşerek kabın duvarlarına ve pistonu yapışırlar. Pıhtının oluşumu piston hareketini başlatır. Zayıf pıhtı oluşumu piston hareketinin geç başlamasıyla sonuçlanır. Bilgisayarla bağlantılı olarak örneklerdeki veriler ekrana grafik olarak aktarılır. Piston hareketinin

geç başlaması grafik olarak dar tromboelastogram ile gösterilir. Pıhtı oluşumu güçlü ise geniş tromboelastogram elde edilir. TEG *in vitro* olarak pıhtının başlangıç zamanını ölçer, aynı zamanda pıhtının güçlenme ve erime fazını değerlendirme imkanı sağlar.



Şekil-2: TEG analizörü (*Computerized Thrombelastograph(r) Coagulation Analyzer*)



Şekil-3: TEG çalışma mekanizması.

Pıhtının oluşumu grafik olarak karakteristik puro şeklinde gözükür. TEG analizinde 4 ana koagülasyon parametresi elde edilir. Bunlar sırasıyla; r zamanı, k zamanı, α açısı, ve MA değeridir ve pıhtı oluşumunun farklı evrelerini yansıtır (Şekil-4).

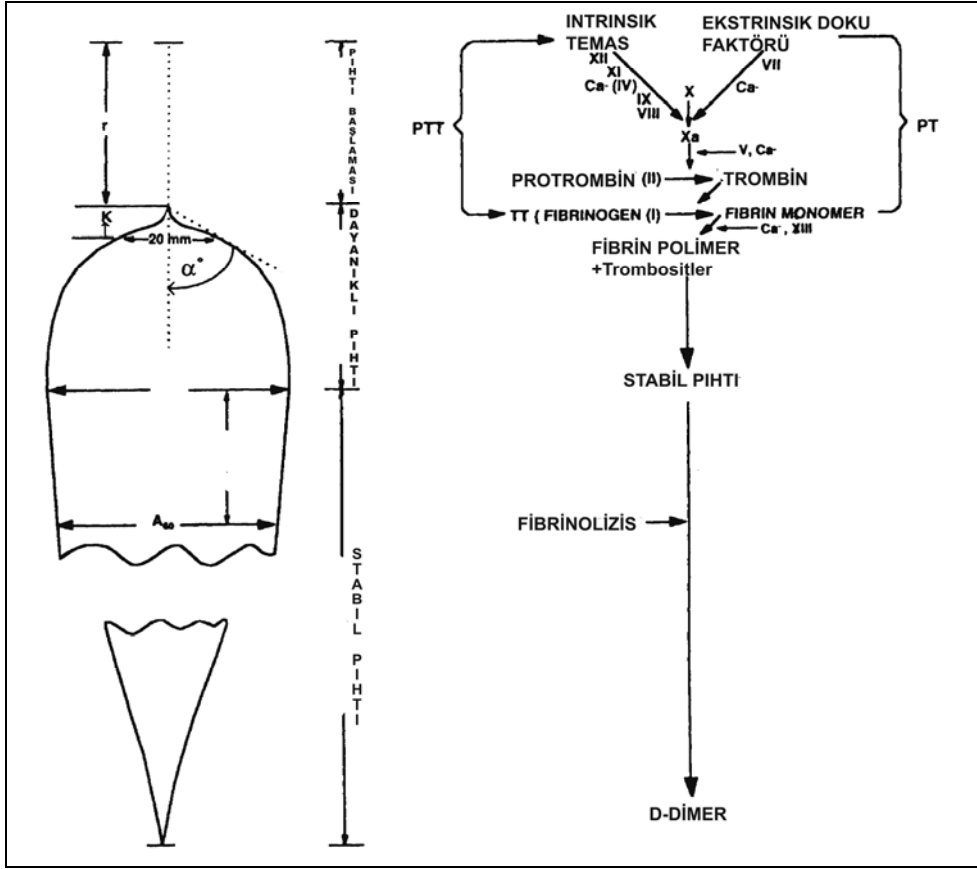
r zamanı (reaksiyon zamanı): Testin başlangıcı ile fibrin formasyonu oluşumu arasındaki periyod (pıhtılaşma faktörlerini yansıtır). Normal değeri: 4-8 dk.

k zamanı (pıhtı oluşum zamanı): Pıhtının oluşmaya başlama zamanı ile TEG genişliğinin 20 mm'ye ulaştığı zaman arasındaki periyod (pıhtı oluşma dinamiklerini yansıtır). Normal değeri: 1-4 dk.

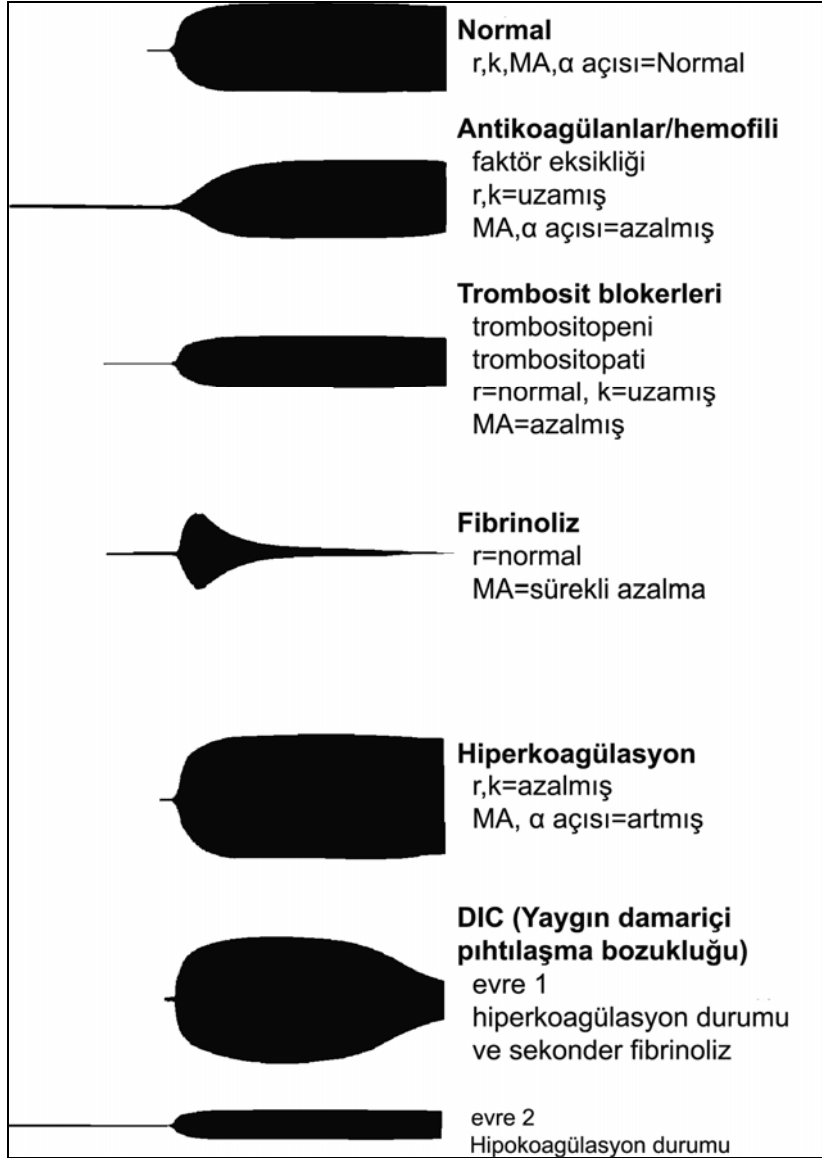
α açısı (pıhtı oluşum hızı): TEG'in ortasından geçen çizgi ile dışından tanjansiyel geçen çizgi arasındaki açıdır (fibrinin güçlenmesini ve çapraz bağlantıların başladığını gösterir). Normal değeri: 47-78°

MA (maksimum amplitüd) değeri: Pıhtının dayanıklılığını gösterir. Trombositlerin sayısına, fonksiyonuna ve fibrinle etkileşimine bağlıdır. Normal değeri: 55-73 mm.

Koagülasyonun bozulduğu durumlarda TEG'de farklı eğriler görülür (Şekil-5).



Şekil-4: Normal TEG eğrisi ve koagülasyon kaskadı ile olan ilişkisi.



Şekil- 5: Koagülasyon bozukluklarında TEG eğrisi örnekleri.

Literatürde TEG ile yapılan referans çalışmalar bulunmaktadır (23, 24, 25). Klinik uygulamada karaciğer transplantasyon olgularında peroperatif koagülasyon durumunun değerlendirilmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. İntraoperatif beklenmeyen koagülasyon bozukluklarında hangi faktörün etken olduğunu belirlemede kullanılabilir. İntraoperatif iv sıvı replasman tedavilerinde kolloid solüsyonlar sıklıkla kullanılmaktadır, ancak hangi

solüsyonun koagülasyon konusunda daha güvenilir olduğuna yönelik çalışmalar kısıtlı hasta gruplarında yapılmıştır (12, 13, 19). Obstetrik olgularda sezaryen için uygulanan spinal anestezi sırasında görülen hipotansiyonun önlenmesinde önceden kolloid sıvıların yüklenmesi önerilmektedir, ancak gebelerde (fizyolojik olarak hiperkoagülabileteye eğilimli olsalar bile) hangi kolloid solüsyonun koagülasyon parametreleri üzerine en az negatif etkisi olduğu ise belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda klinik pratikte sık olarak kullandığımız düşük molekül ağırlıklı %6 hidroksietil nişasta ve %4 süksinile jelatin solüsyonları ile yapılan iv ön yüklemenin, gebelerde spinal anestezi sonrası görülen hipotansiyonun önlemedeki etkinliğini ve TEG kullanarak koagülasyon üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Elde edilen sonuçlar, gebelerde spinal anestezi öncesi iv ön yüklemede hangi kolloid solüsyonun güvenilir ve etkin olduğu konusunda anestezi uzmanları açısından yol gösterici olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 01.04.2008 tarihli 2008-7/39 karar no'lu etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Spinal anestezi altında elektif sezaryen cerrahisi planlanan, Amerikan Anestezistler Cemiyeti (ASA) fiziksel sınıflamasına göre I-II grubuna giren, 20-50 yaş aralığında, 37-41 haftalık 50 term gebe olgu çalışmaya alındı. Tüm olgulara operasyon öncesi çalışmanın amacı ve detayları sözlü bir şekilde açıklandı ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onamları alındı. Acil sezaryen gereken, karaciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, preeklampsi veya eklampsi, preoperatif koagülasyon bozukluğu olan veya antikoagülan ajan kullanan olgular çalışma dışında bırakıldı.

Spinal anestezi öncesi gebeler kapalı zarf yöntemine göre randomize edilerek iki farklı kolloid solüsyonun iv ön yüklemesi amacıyla 2 eşit gruba ayrıldı:

Grup HEN (n=25): 500 ml %6 hidroksietil nişasta 130/0.4

Grup JEL (n=25): 500 ml %4 süksinile jelatin

Premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınan olgulara, elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı ve puls oksimetri monitörizasyonu uygulandı. Preoperatif olarak tüm olguların hemoglobin, hematokrit, lökosit, eritrosit ve trombosit sayıları; protrombin zamanı (PT), INR ve aktive protrombin zamanı (aPTZ) değerlendirilerek kaydedildi. Spinal anestezi öncesi farklı üst ekstremitelerde olmak üzere 18G ve 20G iki iv damar yolu açıldı. İntravenöz damar yolları heparin içermeyen serum fizyolojik solüsyonu ile yıkandı. Spinal anestezi ve iv sıvı ön yüklemesinden önce 18G olan damar yolundan turnike uygulanmadan, doku kontaminasyonunu engellemek için ilk önce 3 ml kan alınıp atıldıktan sonra, 1 ml kan örneği alındı. Bazal değerlerin ölçümü için kan örneği alındıktan sonra, 20G iv damar yoluna 500 ml %6 hidroksietil nişasta 130/0.4 (Grup HEN; Voluven®, Fresenius, Bad Homburg, Germany) veya 500 ml %4 süksinile jelatin (Grup JEL; Gelofusine®, B. Braun, Melsungen, Germany) solüsyonlarından biri ile 20 dk

içerisinde iv ön yükleme yapıldı. Sıvı infüzyonu sonrası, 18G iv damar yolundan yukarıda tarif edilen teknik (doku kontaminasyonunu önlemek için) kullanılarak 1 ml kan örneği alındı. Alınan 1 ml'lik kan örnekleri özel kaolinli tüplere konuldu. Tüpler 7-8 kez aşağı ve yukarı yavaş hareketlerle karıştırıldıktan sonra mikropipet ile 360 µl kan örneği alınarak önceden ısıtılmış (37°) TEG küvetine konuldu ve ölçüm işlemleri başlatıldı. Tromboelastogram analizörü (Thrombelastograph® 5000 coagulation analyser, Haemoscope Corp, Niles, IL, USA) kullanılarak TEG eğrisi üzerinden reaksiyon süresi (r zamanı), koagülasyon süresi (k zamanı), α açısı ve maksimum amplitüd (MA) değerleri kaydedildi. Reaksiyon zamanı (r zamanı) ilk fibrin formasyonunun oluşmasına kadar geçen süre olup, pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonunu göstermektedir. k zamanı ise, r zamanından stabil pıhtı oluşumuna kadar geçen süre olarak tanımlanır ve pıhtı oluşumunun dinamiğini yansıtmaktadır. TEG trasesinin r ve k zaman aralığının açılması α açısı olup, fibrin yapılaşması ve çapraz bağlantıların oranını vermektedir. MA ise fibrin pıhtının maksimum dayanıklılığını yansıtır.

İntravenöz ön yüklemeyi takiben, spinal anestezi sol lateral dekubitus pozisyonunda L3-4 intervertebral aralığından orta hat yaklaşımıyla 27G Quincke spinal iğne kullanılarak uygulandı. Tüm olgulara intratekal olarak 8 mg hiperbarik bupivakain ve 20 µg fentanil karışımı verildi. Spinal anesteziyi takiben olgular hızlı bir şekilde sırtüstü pozisyona çevrildi. Daha sonra, duyuşal blok düzeyi pinprick (iğne ucu ile analjezi testi) yöntemi ile belirlendi. Operasyona başlanılabilmesi için en üst duyuşal blok düzeyinin T6 olması yeterli kabul edildi. Kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) spinal anestezi öncesi ve sonrası 5 dk aralıklarla ölçüldü ve kaydedildi. Ortalama arter basıncının 60 mmHg'nin altında olması veya başlangıç değerinin %20 altında ölçülmesi arteriyel hipotansiyon olarak tanımlandı. Hipotansiyon gelişen olgular, iv 5 mg efedrin HCl ardışık bolus dozları ile tedavi edildi. Kalp atım hızının 50 atım/dk'nin altında olması bradikardi olarak kabul edildi ve iv 0,5 mg atropin ile tedavi edildi.

Intraoperatif dönemde, olguların aldığı total iv kristalloid sıvı volümleri (ön yükleme sonrası); gebede gelişen arteriyel hipotansiyon ve bradikardi; kullanılan efedrin HCl ve atropin dozları; en üst duyu bloğu seviyesi ve yenidoğanın 1.dak ve 5.dak. Apgar skorları kaydedildi. Çalışmamızda, tüm TEG ölçümleri ve intraoperatif değerlendirmeler olguların hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir anesteziist tarafından yapıldı ve kaydedildi.

Gruplara ait verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 istatistik programı kullanıldı. Bağımsız iki grup arasındaki verilerin istatistiksel karşılaştırılmasında verilerin dağılımına göre independent T-test veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Fisher's Exact test uygulandı. Veriler ortalama±standart sapma (SS), median (min.-maks.) veya olgu sayısı olarak sunuldu. İstatistiksel olarak $p<0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların Demografik ve Preoperatif Verileri

Olguların demografik verileri, preoperatif hemogram değerleri ve koagülasyon parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2). Çalışmaya dahil edilen hiçbir olguda preoperatif koagülasyon bozukluğu veya trombositopeni belirlenmedi.

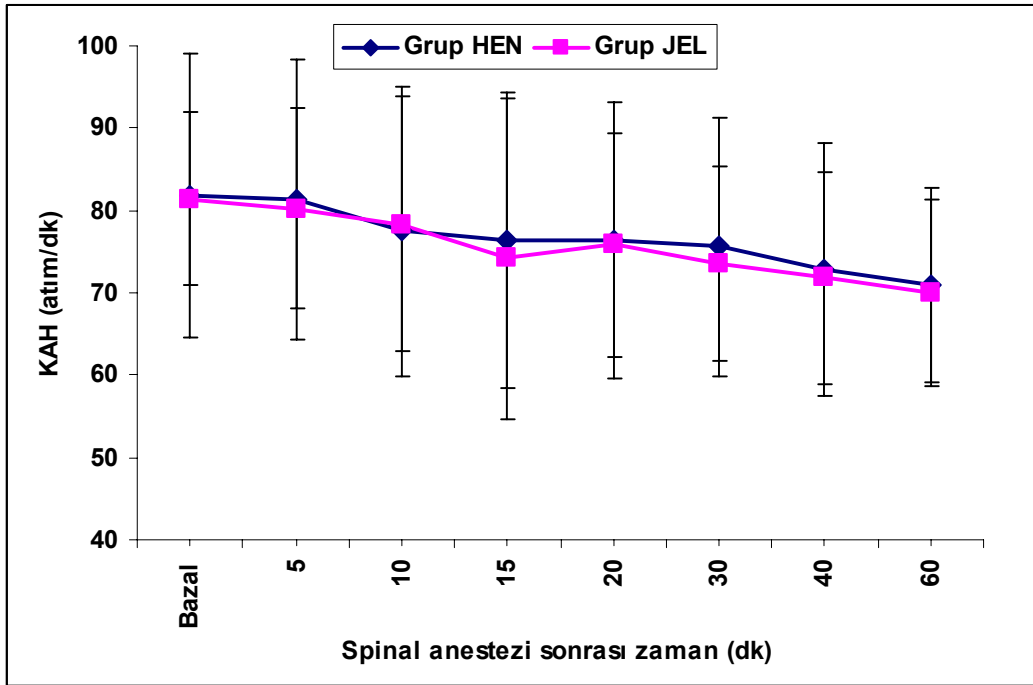
Tablo-2: Olguların demografik verileri, preoperatif hemogram değerleri ve koagülasyon parametreleri.

	Grup HEN (n=25)	Grup JEL (n=25)
Yaş	29±4	29±4
Ağırlık (kg)	71±13	74±13
Boy (cm)	162±4	161±5
ASA I/II (n)	21/4	20/5
Gestasyonel yaş (hafta)	38±0.9	38±0.9
Preoperatif hemogram değerleri		
Hemoglobin (gr/dl)	11.9±1.7	11.7±1.4
Hematokrit (%)	34±4.7	34±3.4
Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9.4±3.5	9.6±2.2
Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.7±0.8	4.4±0.8
Trombosit($\times 10^3/\text{mm}^3$)	282±77	266±70
Preoperatif koagülasyon parametreleri		
Protrombin zamanı (sn)	12.9±1.4	12.7±1.6
Aktive protrombin zamanı (sn)	25.2±3	24.6±4
INR	1.2±0.4	1.1±0.3

Veriler ort±SS veya olgu sayısı olarak sunulmuştur. Grup HEN: %6 hidroksietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin; ASA: Amerikan Anestezistler Cemiyeti; INR: Uluslar arası normalize oran.

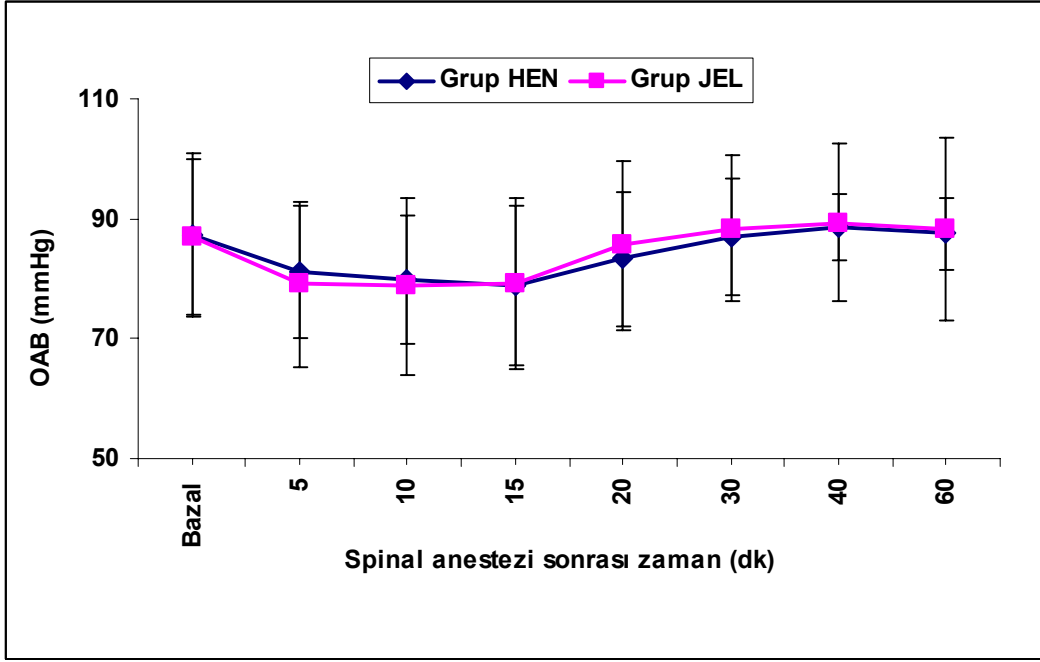
Vital Parametreler ve İntrooperatif Diğer Veriler

Olguların spinal anestezi öncesi bazal değerleri ve spinal anestezi sonrası ölçülen KAH, OAB ve SpO₂ değerlerinin zamana göre değişimi sırasıyla Şekil 6, 7 ve 8'de grafik olarak sunulmuştur. İntrooperatif ortalama KAH, OAB ve SpO₂ değerleri açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (sırasıyla, Şekil 6, 7 ve 8).



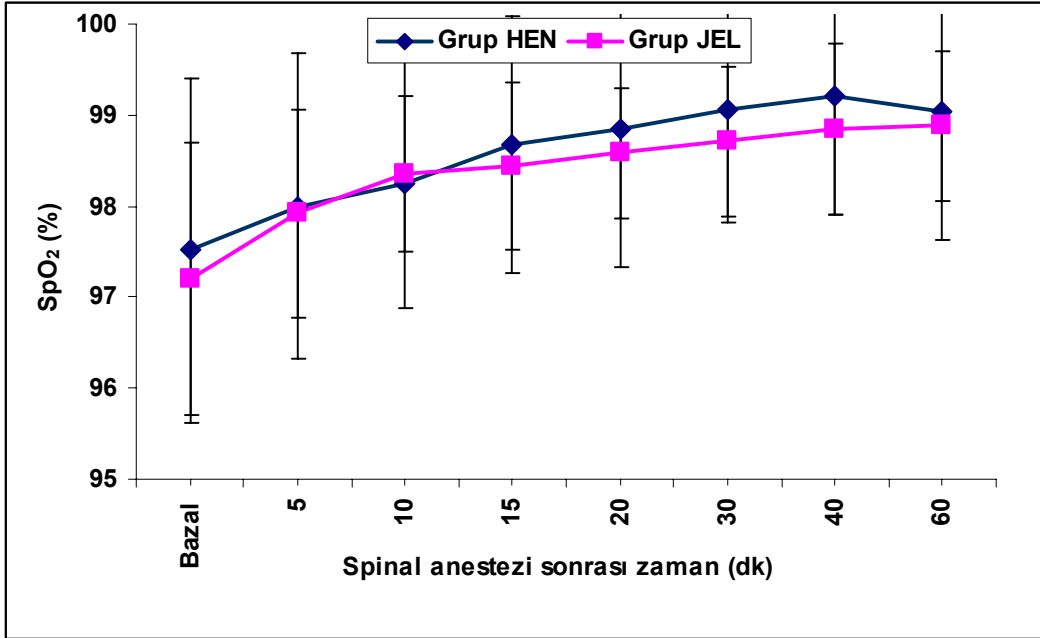
Şekil-6:İntrooperatif kalp atım hızı (KAH) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

Grup HEN: %6 hidroksietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin.



Şekil-7: İntraoperatif ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin gruplara göre dağılımı (ort±SS).

Grup HEN: %6 hidroksietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin.



Şekil-8: İntraoperatif periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerlerinin gruplara göre dağılımı(ort±SS).

Grup HEN: %6 hidroksietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin.

Olguların intraoperatif kaydedilen verileri Tablo 3'de sunulmuştur. En üst duyu bloğu seviyesi, total iv kristalloid sıvı alımları, hipotansiyon insidansı, kullanılan efedrin HCl dozu ve yenidoğanların Apgar skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Hiçbir olguda intraoperatif bradikardi gelişmedi ve iv atropin ihtiyacı olmadı.

Tablo-3: Olguların intraoperatif kaydedilen parametreleri.

	Grup HEN (n=25)	Grup JEL (n=25)
En üst duyu bloğu seviyesi (torakal)	5 (4-6)	5 (3-6)
Total iv kristalloid sıvı (ml)	1188±286	1260±233
Hipotansiyon (n)	2	4
Total efedrin HCl dozu (mg)	2.5±4.2	4.4±6.8
Yenidoğan Apgar skoru		
1. dk	8.1±2	8.4±1.1
5. dk	9.6±0.8	9.4±0.7

Veriler ort±SS, median (min.-maks.) veya olgu sayısı olarak sunulmuştur. Grup HEN: %6 hidroksietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin.

Tromboelastografi Parametreleri

Gruplar arası karşılaştırmada, kolloid ön yükleme öncesi (bazal) ve sonrası TEG değerleri (r zamanı, k zamanı, α açısı ve MA değeri) açısından, her iki grup benzer olarak bulundu ($p>0.05$) (Tablo 4). Her iki grupta iv ön yükleme öncesi ortalama MA değerleri üst sınırların üzerinde bulundu (Tablo 4).

Tablo-4: İntravenöz kolloid ön yüklemesi öncesi ve sonrası tromboelastografi parametreleri.

	Grup HEN (n=25)		Grup JEL (n=25)	
	preinfüzyon	postinfüzyon	preinfüzyon	postinfüzyon
r (dk)	6.3 (2.2-11.8)	3.8 (1.5-9.9)*	6 (2.3-10.6)	3.7 (1.9-9.2)*
k (dk)	1.8 (1-3.8)	1.9 (1.2-3.5)	1.8 (1.3-4.6)	1.9 (1.3-2.8)
α açısı (°)	65.2 (34.9-76.4)	61.1 (44.1-72.5)**	60.9 (41.7-73.3)	59.9 (47.8-71.5)
MA (mm)	76.1 (55.6-91.9)	70.5 (53.5-83.6)†	76.8 (56-82.7)	70.2 (58.4-81.9)†

Veriler median (min.-maks.) olarak sunulmuştur.

* $p<0.001$; preinfüzyon bazal değer ile (grup içi) karşılaştırıldığındaki anlamlılık;

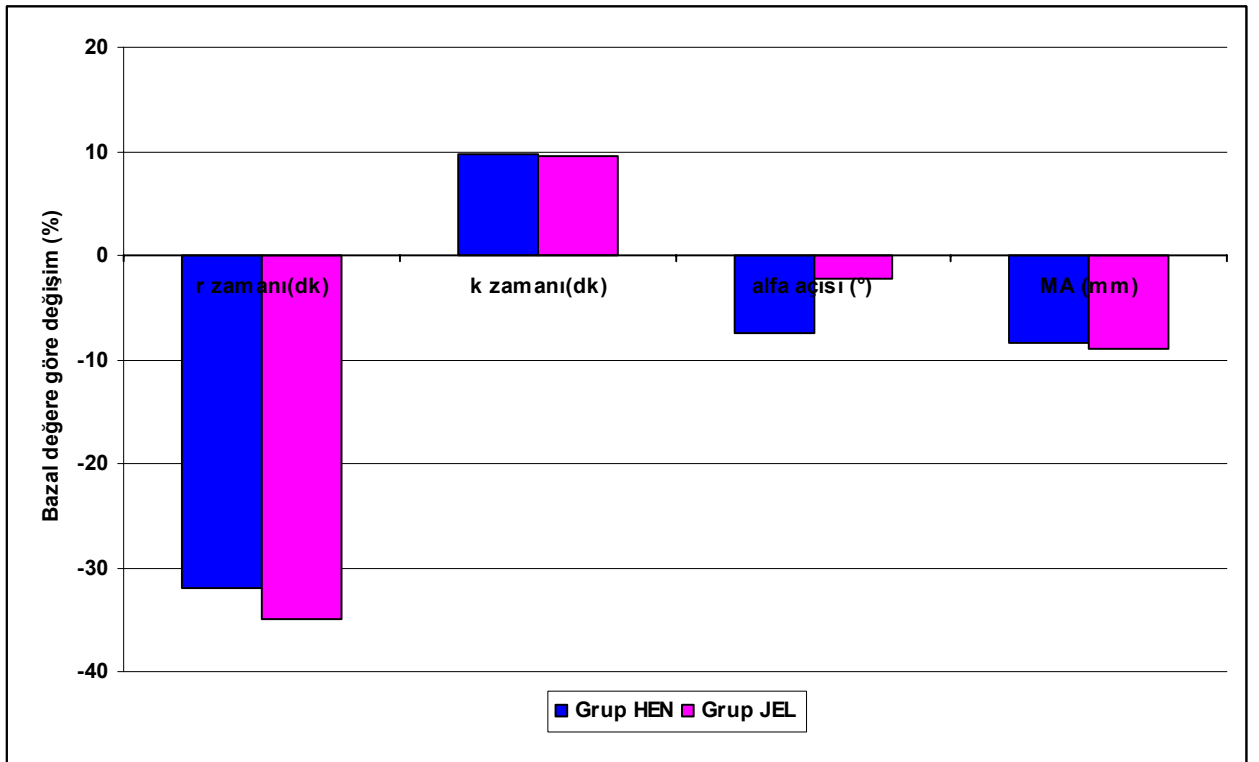
** $p<0.05$; preinfüzyon bazal değer ile (grup içi) karşılaştırıldığındaki anlamlılık;

† $p<0.01$; preinfüzyon bazal değer ile (grup içi) karşılaştırıldığındaki anlamlılık.

Grup HEN: %6 hidroksietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin; r: reaksiyon zamanı (normal sınır, 4-8 dk); k: pıhtı oluşum zamanı (normal sınır, 1-4 dk); α açısı: pıhtı oluşum hızı (normal sınır, 47°-78°); MA: maks. amplitüd (normal sınır, 55-73 dk).

Grup HEN ve Grup JEL'de preinfüzyon bazal değerlere göre ön yükleme sonrası r zamanlarında anlamlı olarak azalma bulundu (her iki grup için $p<0.001$) (Tablo 4). Grup HEN'de kolloid ön yüklemesi sonrasında α açısında anlamlı olarak azalma saptanırken, aynı azalma Grup JEL'de görülmedi ($p<0.05$) (Tablo 4). Postinfüzyon MA değerlerinde her iki kolloid infüzyonu sonrası bazal değerlere göre anlamlı azalma saptandı (her iki grup için $p<0.01$) (Tablo 4). Ancak, k zamanı açısından her iki grupta da bazal değerlerle karşılaştırıldığında infüzyon sonrası

değerlerde anlamlı bir değişkenlik görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 4). Her ne kadar her iki gruptaki TEG parametrelerinde infüzyon sonrası anlamlı değişkenlikler belirlense de, iki grupta da bu parametrelerin ortalama değerlerinin (tüm ölçüm zamanlarında) normal referans sınırlar içinde olduğu belirlendi (Tablo 4). Her iki grupta TEG parametrelerinin kolloid yükleme sonrası bazal değere göre % değişimleri Şekil 9'da sunulmuştur.



Şekil-9: Ön yükleme sonrası TEG verilerinin bazal değere göre % değişimi. Grup HEN: %6 hidrosietil nişasta 130/0.4; Grup JEL: %4 süksinile jelatin.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Spinal anestezi altında sezaryen operasyonu geçiren sağlıklı gebelerde yapılan randomize ve çift-kör *in vivo* çalışmamızda, %6'lık hidroksietil nişasta 130/0.4 ve %4'lük süksinile jelatin solüsyonlarının her ikisi de bazal değerlerle karşılaştırıldığında r zamanında ve MA değerinde anlamlı azalmaya neden olmuştur. Ön yükleme sonrası ortalama MA değerlerinde anlamlı düşme belirlenmesine rağmen, her iki grupta da bu dönemdeki ortalama MA değerleri normal sınırlarda idi. MA değerinde düşme belirlenen hiçbir olguda kolloid ön yükleme sonrası koagülasyon bozukluğuna dair klinik bulgu saptanmadı. Ortalama r zamanı değerlerinin ise alt sınırın hemen altında olduğu görüldü. Gruplar arası karşılaştırmada TEG parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark olmaması her iki solüsyonun koagülasyon üzerine benzer etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan, her iki kolloid solüsyon ile ön yükleme yapılması, gebelerde intraoperatif hipotansiyon insidansını düşürmekte ve efedrin ihtiyacını azaltmaktadır.

Gebelikteki fizyolojik değişiklikler sonucunda, trombosit kümeleşmesi ve koagülasyon faktörleri (Faktör II, VII, VIII, IX, X, XII ve XIII) artar, endojen antikoagülanlar (Protein C ve S) ve fibrinolitik kapasite azalır (2, 26). Gebelik ile ilişkili bu fizyolojik değişimler hiperkoagülasyona eğilim ile sonuçlanmaktadır. Her iki çalışma grubunda da, kolloid öncesi bazal TEG parametrelerinden MA değeri ortalamaları normal sınırların üstünde saptandı. Ön yükleme öncesi görülen MA değerlerindeki (fibrinojen, trombosit sayısı ve fonksiyonları ile ilişkili) bu yükseklik gebelerde fizyolojik olarak görülen hiperkoagülasyona eğilim olarak yorumladı.

Sezaryen cerrahisi için iv sıvı ön yüklemesi, spinal anestezi ile ilişkili hipotansiyonu önlemede rutin klinik kullanıma girmiştir. Kristaloidlerle karşılaştırıldığında, bazı kolloid solüsyonlar arteriyel hipotansiyonu önlemede daha etkin olarak bulunmuştur (10, 27). Gogarten ve ark. (11) çalışmalarında sezaryen cerrahisi için epidural anestezi uygulanan gebelere iv 500 ml %6 hidroksietil nişasta

veya %3 jelatin solüsyonu ön yüklemesi yapmışlardır. Bu çalışmada her iki grupta da kolloid sonrası annelerin arteriyel kan basınçlarında bazal değerlere göre bir azalma görülmemiştir, diğer taraftan uterin kan akımında ise her iki grupta da anlamlı derecede artışlar saptanmıştır. Yazarlar, annenin arteriyel basınçları yerine uterin kan akımının ölçülmesinin daha objektif sonuçlar verebildiğini öne sürmüşlerdir (11). Çalışmamızda da iki farklı kolloidin intraoperatif hipotansiyonu engellemede etkinliğinin benzer derecede olduğu görülmüştür ve her iki grupta da kristolloid ön yüklemesine göre daha düşük hipotansiyon insidansları ve efedrin kullanımı elde edilmiştir. Ancak, daha önceki çalışma dikkate alındığında uterin kan akımının ölçülmesi ön yüklemenin etkinliği açısından daha değerli bilgiler verebilirdi (11). Çalışmamızda uterin kan akımı ölçülmemesine karşın, tüm yenidoğanların Apgar skorlarının normal sınırlar içinde olması gebelerde uterin kan akımının normal sınırlarda korunduğunun klinik bir göstergesi olabilir. İntraoperatif bulgularımız çalışmamızda kullanılan her iki kolloidin de intraoperatif hipotansiyonu engellemede etkin olduğu ve iv ön yüklemeye kullanılabileceği göstermektedir. Kolloidlerin kristalloidlere göre damar içi volümü korumada ve intraoperatif hipotansiyonu önlemede daha etkin oldukları bilinse de, bu solüsyonların gebelerde koagülasyon üzerine olan etkileri konusunda çok az veri vardır.

Çalışmamızda kullanılan hidroksietil nişasta ve jelatin solüsyonları ile iv ön yükleme sonrası TEG'de ortalama MA değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur, ancak ortalama değerlerin normal sınırlar içinde olduğu belirlenmiştir. Her iki gruptaki postinfüzyon MA değerinin düşmesi, her iki kolloidin oluşan pıhtının dayanıklılığını ve kalitesini minimalde olsa bozduğunu göstermektedir. MA'daki bu minimal düşme klinik olarak önemsiz gibi görülebilir. Ancak, daha yüksek volümlerde ve farklı uygulama rejimlerinde iv kolloidlerin koagülasyon üzerine olan etkileri ve kanama parametrelerindeki değişimlerin sonuçları belirsizliğini sürdürmektedir (28). Çalışmamızda görülen TEG parametrelerindeki normal sınırlar içerisindeki minimal değişimler (hiperkoagülopati yönünde), kolloidlerin farklı rejimlerle uygulandığı zaman koagülasyon üzerine

etkilerini araştıran daha çok sayıda *invivo* alışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Obstetrik olmayan olgularda, hidroksietil nişasta solüsyonları ile uygulanan hemodilüsyonun (>%20) koagülasyonu etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (17, 18, 29). Hafif ve orta derecede hidroksietil nişasta hemodilsyonu ile faktör VIII ve von Willebrand faktörünün azalması ve trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu sonrası hipokoaglasyon gelişebilmektedir (15). Düşük molekül ağırlığı ve subgrup oranı ile karakterize %6 hidroksietil nişasta 130/0.4, hızlı plazma eliminasyonu ile koagülasyon üzerine daha az negatif etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (16, 17). Çalışmamızda 500 ml kolloid kullanılarak hemodilüsyon sınırlandırılmıştır ve aynı zamanda Grup HEN’de düşük molekül ağırlıklı hidroksietil nişasta solüsyonu kullanılmıştır. Bu iki sınırlayıcı faktör, trombosit fonksiyonlarını gösteren MA değerindeki düşmenin minimal ve referans sınırlar içinde olmasını açıklayabilir. Kullandığımız düşük volümdeki hidroksietil nişasta ile herhangi bir hipokoaglopati semptom ve bulgusu gözlenmese de, bu kadar düşük hemodilüsyon oranında bile MA değerinin minimal de olsa düşmesi dikkat çekicidir.

Birçok çalışmada %6 hidroksietil nişasta ve %4 süksinile jelatin kolloid solüsyonları etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır (12, 19, 29-33). Bazı çalışmalarda jelatin solüsyonlarının hidroksietil nişasta solüsyonlarına göre koagülasyon üzerine daha az negatif etkiye sahip olduğunne sürülmüştür (19, 29-32). Ancak, çalışmaların bir kısmında jelatin ve nişasta solüsyonlarının koagülasyon üzerine benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir (12, 33). Bu alışmalar *invivo* veya *invitro* koşullarda obstetrik olmayan hasta popülasyonunda uygulanmıştır ve kullanılan nişasta solüsyonların molekül ağırlıkları da değişkenlik göstermektedir. Literatür gözönüne alındığında, bu iki kolloid solüsyonun koagülasyon üzerine olan etkileri konusunda kesin bir yorum yapmak oldukça zordur. Butwick ve ark.’ın (34) 30 gebede yaptıkları bir çalışmada hipotansiyonunlemede ivnn yükleme amacıyla %6 hidroksietil nişasta solüsyonu ile ringer laktat solüsyonu TEG parametrelerine etkileri açısından karşılaştırılmıştır. TEG parametrelerinden r ve k zamanlarının 500 ml hidroksietil nişasta solüsyonu kullanılan grupta belirgin olarak

uzadığı görölürken, trombosit fonksiyonlarını gösteren MA değerinin ise iki grup arasında benzer olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada da, tüm ortalama TEG parametrelerinin referans sınırlar içinde olduğu görölmüştür ve 500 ml nişasta solüsyonunun koagölasyon üzerine olan etkisinin minimal olduğu, ancak bu değişimin dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda yukarıdaki çalışma referans alınarak kristaloid solüsyonların koagölasyona herhangi bir etkisi olmayacağı düşünölerek bir kontrol grubuna gereksinim duyulmamıştır. Çalışmamızda İki kolloid çalışma grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmamız daha geniş bir olgu grubunda (50 gebe) yapılmıştır. Bulgularımız hem hidroksetil nişasta hem de süksinile jelatin sonrası MA değerinin azalması ile bu çalışmadan önemli bir farklılık oluşturmaktadır. Ancak, koagölasyona etkileri açısından TEG parametreleri iki kolloid solüsyon arasında benzer olarak bulunmuştur ve birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Butwick ve ark.'ın (34) alışmasına benzer olarak TEG parametrelerindeki değişimler her iki grupta da minimal ve referans sınırlar içerisinde bulunmuştur.

Kan örnekleri TEG cihazına yerleştirildikten sonra ilk fibrin oluşumuna kadar geçen süreyi belirten r zamanı değerlendirildiğinde; çalışmamızdaki her iki grupta kolloid sonrası r zamanı azalmaktadır. Karoutsos ve ark. (35) tarafından yapılan bir çalışmada, nişasta ile jelatin solüsyonları karşılaştırılmış ve sadece jelatin ile hiperkoagölasyon anlamına gelen r ve k zamanında anlamlı kısalma saptanmıştır. Ruttmann ve ark.'ın (36) *invitro* alışmasında ise hafif-orta dereceli hemodilüsyonla koagölasyona eğilimin arttığı bildirilmiştir. Bizim alışmamızda her iki kolloid solüsyon sonrası r zamanlarında kısalma bulunmuştur ve bu değerler normal referans sınırlara oldukça yakındır. Literatür değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki r zamanındaki azalmanın potansiyel nedenleri arasında uygulanan hafif hemodilüsyon ve jelatin kullanımı olabilir.

De Lorenzo ve ark.'ın (37) %6 hidroksetil nişasta ile *invitro* yaptıkları çalışmada, modifiye TEG analiz yöntemi kullanılmıştır ve kolloidle oluşan koagölasyon bozukluğunun fibrinojen ilavesi ile düzeltilmesi araştırılmıştır. Modifiye TEG, standart yöntemin daha geliştirilmiş bir formu olup, mekanik

faktörlerin ve artefaktların sonuçlarından daha az etkilenmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer TEG değişiklikleri saptanmıştır ve bu durum hidroksetil nişasta sonrası fibrinojen eklense bile TEG parametrelerindeki bozukluklar düzeltilememiştir. Aynı çalışmada, %6 nişasta sonrası pıhtının elektronmikroskopi ile yapılan incelenmesinde fibrin ağında zayıf bir bağlanma olduğu görülmüştür (37). Bu mikroskobik bulgu, çalışmamızda hidroksetil nişasta verilen gruptaki fibrin ağının sağlamlığını yansıtan α açısındaki anlamlı azalmayı açıklayabilir.

Sonuç olarak, 500 ml %6 hidroksetil nişasta 130/0.4 ve %4 süksinile jelatin solüsyonları ile yapılan iv ön yükleme gebelerde spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemek için etkin olmaktadır, ancak her iki solüsyonda -klinik semptom oluşturmamakla birlikte- TEG'de MA değerinde düşmeyle karakterize hafif hipokoagülasyona neden olmaktadır. Çalışmamızda, ortalama r zamanındaki normal sınırlara yakın hafif azalma ise uygulanan hafif hemodilüsyona ve/veya gebelerdeki koagülasyon faktörlerindeki rölatif artışa bağlanabilir. Obstetrik popülasyonda iki kolloid solüsyon arasında koagülasyon açısından belirgin bir fark bulunamasa da, daha farklı uygulama rejimleri ve daha geniş olgu çalışmaları ile bu konuda daha aydınlatıcı sonuçlara varılabilir.

KAYNAKLAR

1. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomised trials. *BML* 2000;321:1493.
2. Morgan GE, Jr, Madged S, Murray Michael J, et al: *Clinical Anaesthesiology*, 3rd edition. California: Lange; 2004.
3. Kinsella SM, Dob D, Holdcroft A., et al. Anesthesia-related maternal deaths: where is "regional anesthesia"? *Anesthesiology* 2008;108:170.
4. Lertakyamanee J, Chinachoti T, Tritrakarn T, Muangkasem J, Somboonnanonda A, Kolatat T. Comparison of general and regional anesthesia for cesarean section: success rate, blood loss and satisfaction from a randomized trial. *J Med Assoc Thai* 1999;82:672-80.
5. Mercier FJ, Bonnet MP, De la Dorie A, Moufouki M, Banu F, Hanaf A, Edouard D, Roger-Christoph S. Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:688-93.
6. Somboonviboon W, Kyokong O, Charuluxananan S, Narasethakamol A. Incidence and risk factors of hypotension and bradycardia after spinal anesthesia for cesarean section. *J Med Assoc Thai* 2008;91:181-7.
7. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anaesth* 2004;51:586-609.
8. Caritis SN, Abouleish E, Edelstone DI, Mueller-Heubach E. Fetal acid-base state following spinal or epidural anesthesia for cesarean section. *Obstet Gynecol* 1980;56:610-5.
9. Erler I, Gogarten W. Prevention and treatment of hypotension during Caesarean delivery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42:208-13.
10. Frigo MG, Camorcia M, Capogna G, Celleno D. Prehydration and anaesthesia in obstetrics: state of the art. *Minerva Anesthesiol* 2001;67(9 Suppl 1):161-8.
11. Gogarten W, Struemper D, Gramke HF, Van Aken H, Buerkle H, Durieux M, Marcus MA. Assessment of volume preload on uteroplacental blood flow during epidural anaesthesia for Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:359-62.
12. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F. Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001 ;15:316-21.
13. Jones SB, Whitten CW, Monk TG. Influence of crystalloid and colloid replacement solutions on hemodynamic variables during acute normovolemic hemodilution. *J Clin Anesth.* 2004 Feb;16(1):11-7. Erratum in: *J Clin Anesth* 2008 ;20:324.

14. Treib J, Baron JF. Hydroxyethyl starch: effects on hemostasis. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:72-81.
15. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25:258-68.
16. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-62.
17. Boldt J, Wolf M, Mengistu A. A new plasma-adapted hydroxyethylstarch preparation: in vitro coagulation studies using thrombelastography and whole blood aggregometry. *Anesth Analg* 2007;104:425-30.
18. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, Schobersberger W. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thrombelastograph coagulation analysis. *Anesth Analg* 2002;94:1280-7.
19. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, Oswald E, Salner E, Frischhut B, Schobersberger W. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002;95:858-65.
20. Andreoli T, Bennett J, Carpenter C, Plum F, Cecil Essentials of Medicine, 4th edition. Philadelphia: Saunders, 1997.
21. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP: Comparison of Thrombelastography with Common Coagulation Tests. *Thromb Haemost* 1981; 46: 752.
22. Wenker O. C, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E. Thrombelastography. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2000. Volume 1 Number 3.
23. Burke III GW, Ciancio G, Figueiro J, Buigas R, Olson L, Roth D, Kupin W, Miller J. Hypercoagulable state associated with kidney-pancreas transplantation. Thromboelastogram-directed anti-coagulation and implications for future therapy. *Clin Transplant* 2004;18: 423-8.
24. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino MM, Skurzak S, Rizzetto M, Tamponi G, Salizzoni M. Thromboelastogram Monitoring in the Perioperative Period of Hepatectomy for Adult Living Liver Donation. *Liver Transpl* 2004;10:289-94.
25. Bruce E. Miller, MD, Steven R. Tosone, MD, Nina A. Guzzetta, MD, Jennifer L. Miller, and Keith K. Brosius, Fibrinogen in Children Undergoing Cardiac Surgery: Is It Effective? *Anesth Analg* 2004;99:1341-6.
26. Holmes VA, Wallace JM, Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 2):428-32.
27. Ueyama H, He YL, Tanigami H, Yoshiya I. Effect of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 91:1571-6.
28. Van Der Linden P, Ickx BE. The effect of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anesth* 2006;53:30-9.

29. Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastography. *Anesth Analg* 2000;90:795-800.
30. Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair hemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:373-8.
31. Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethylstarch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:998-1006.
32. Ulukaya S, Alper I, Balcioğlu Taner S. % 6 Hidroksietil nişasta (130/0.4) ve % 4 süksinilli jelatin solüsyonlarının koagülasyona etkileri. *Türk Anest Rean Der* 2009;37:280-6.
33. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Shulz A. Influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:565-71.
34. Butwick A, Carvalho B. The effect of colloid and crystalloid preloading on thromboelastography prior to Cesarean delivery. *Can J Anesth* 2007;54:190-5.
35. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A. Thromboelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999; 82:175-7.
36. Ruttman TG, James MF, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996;76:412-4.
37. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethylstarch 6%. *Anesth Analg* 2006;102:1194-200.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktaran, desteğini ve yardımını asla esirgemeyen tez danıőmanım baőta Doç. Dr. Gürkán Türker, daha sonra Yrd. Doç. Dr. Nermin Kelebek ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Oya Kutlay olmak üzere tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

İyi ve kötü günlerde destekleriyle bana güç veren, her zaman yanımda olan sevgili eőim, kızım ve aileme çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

29.07.1978 yılında Bulgaristan Ardino'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi sırasıyla Bulgaristan, Bursa Hürriyet Ortaokulu ve Bursa Osmangazi Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimine 1995 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başlayıp 2001 yılında mezun oldum. 2001-2004 yılları arasında Bursa Muradiye Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak görev aldım. 27 Aralık 2004 tarihinden beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Evli ve bir çocuk annesiyim.