

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

617-9 D654
1998

**İZOFLURAN, SEVOFLURAN YA DA
PROPOFOL ANESTEZİSİ
TROMBOSİT FONKSİYONLARINI
ETKİLER Mİ?**

Dr. İ. Varlık DOĞAN

Uzmanlık Tezi

1998

İSTANBUL

Marmara Üniversitesi
Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı



T04434

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Hemostaz	2
Trombosit fonksiyon bozuklukları	5
Propofol	6
Sevofluran	9
İzofluran	11
MATERYAL VE METOD	12
BULGULAR	15
TARTIŞMA	24
SONUÇ	28
ÖZET	29
KAYNAKLAR	30

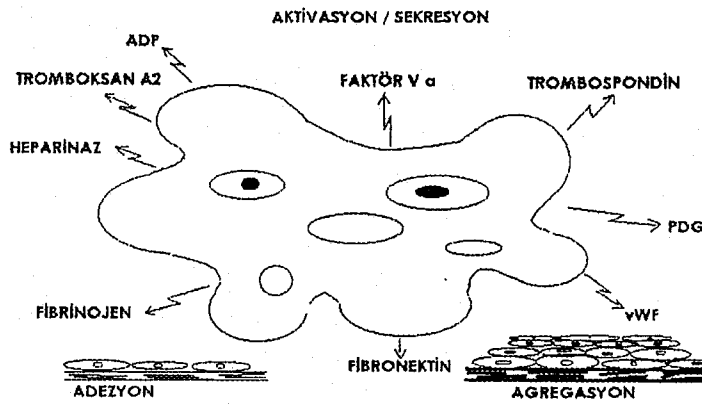
GİRİŞ

Uygulanan anestezi yönteminin; hastaların cerrahi girişim sırasında ağrı duymalarını önlemesinin yanısıra, cerrahın optimal koşullarda çalışmasını sağlaması, vital organ ve sistem fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilememesi gibi işlevleri de olmalıdır. Örneğin; anestezi uygulamasında kullanılan farmakolojik ajanların, özellikle belirli cerrahi girişim türlerinin uygulanması sırasında ya da sonrasında koagülasyon mekanizmaları üzerine olumsuz etkilerinin olmaması bu ajanlar için bir üstünlük olacaktır. Yapılan klinik çalışmalarda inhalasyon anestezi ajanlarının başta halotan olmak üzere kanama zamanını uzattığı gösterilmiştir (1,2). Bu etkinin mekanizmasını belirlemeye yönelik laboratuvar çalışmaları sonucunda, inhalasyon anestezi ajanlarının trombosit agregasyonunu azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği ortaya çıkmıştır (2-4). Klinik çalışmalarda inhalasyon anestezi ajanlarının trombosit agregasyonu üzerine etkilerinin gösterilememesi, işlemler sırasında buharlaşarak ortamdaki uzaklaşmalarına bağlanmıştır (4). Bu noktadan hareketle; çalışmamızda kan örnekleri vakumlu tüplere alınmış, inhalasyon anestezi ajanlarının ortamdaki buharlaşarak uzaklaşmaları önlenmiş ve sevofluran ile izofluranın trombosit fonksiyonları üzerine etkisi bir intravenöz anestezi ajan olan propofol ile karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

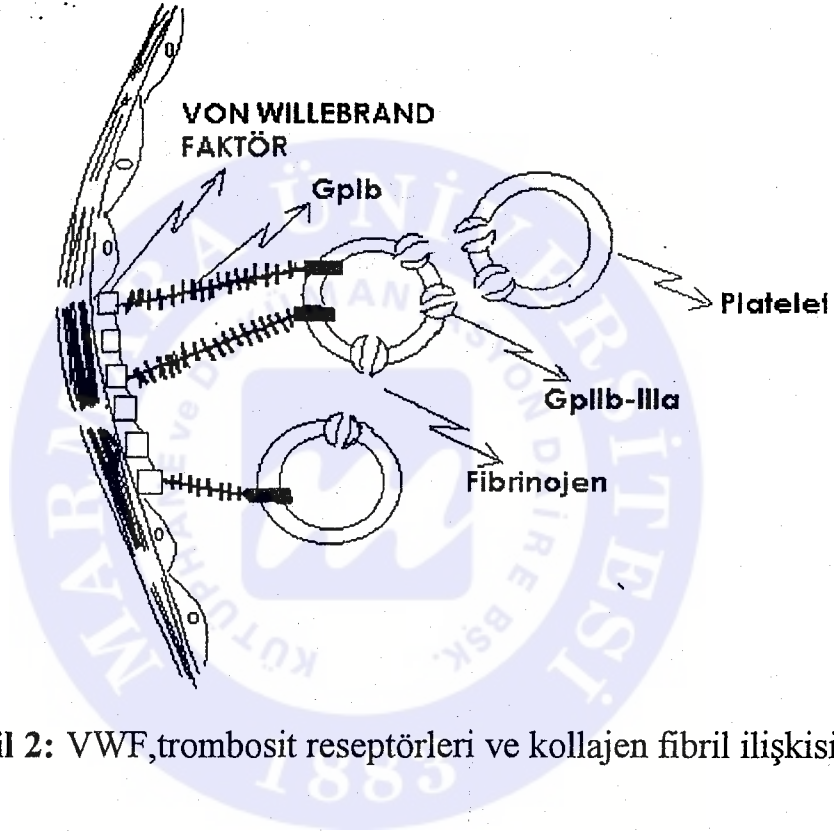
HEMOSTAZ

Travma ya da cerrahi girişim gibi nedenler ile vasküler endotel hasarı olduğunda, kan subendoteliyal bağ dokusu ile temasa geçer ve trombositlerin hasar oluşan bölgede hızla adezyonu ve daha sonra da agregasyonu ile tıkaç oluşur. Bu olay hemostazın primer aşamasıdır. Bu mekanizma ile kapiller, küçük arterioller ve venüllerde kanama dakikalar içinde durdurulabilir. Sekonder hemostaz ya da fibrin oluşumu ise; plazmadaki koagülasyon reaksiyonları sonucu gerçekleşir ve oluşumu için daha uzun süre gereklidir. Fibrin iplikçikleri primer trombosit tıkaçını sağlamlaştırır ve özellikle daha büyük damarlarda kanamanın durdurulmasında önem taşır. Primer ve sekonder hemostaz reaksiyonları birbirleri ile yakın ilişkilidir. Örneğin, sekonder hemostaz sırasında oluşan trombin, primer hemostaz sırasında oluşan trombosit agregasyonunu aktive eder. Etkili primer hemostaz; trombosit adezyonu, granül salınımı ve trombosit agregasyonu ile sağlanır (Şekil 1).



Şekil 1. Sekresyon fazında trombosit

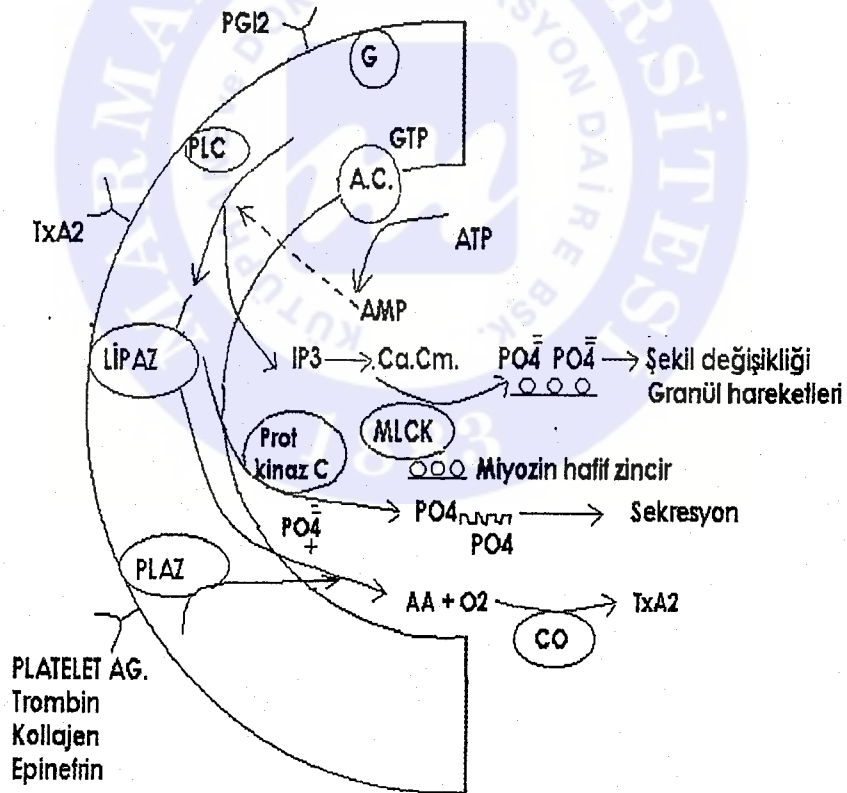
Endotel hasarını takip eden dakikalar içinde trombositler subendoteldeki kollajen fibrillerine yapışarak primer hemostazı başlatır. Bu yapışma adeziv bir glikoprotein olan von Willebrand Faktör (vWF) yardımı ile gerçekleşir. vWF trombosit reseptörleri ile subendoteldeki kollajen fibrilleri arasında bağlantıyı sağlar. Subendotele yapışan trombositler mediyatör sentez ve salınımına neden olur (Şekil 2)



Şekil 2: VWF, trombosit reseptörleri ve kollajen fibril ilişkisi

Trombositlerin aktivasyonu ve mediyatör salınımı; hücre içi siklik nükleotid düzey değişiklikleri, hücre içine kalsiyum girişi, membran fosfolipidlerinin hidrolizi ve intraselüler proteinlerin fosforilasyonu ile düzenlenir. Epinefrin, kollajen ya da trombin gibi agonistlerin trombosit reseptörlerine bağlanması ile fosfolipaz C ve A2 enzimleri aktive olur ve bu enzimler majör membran fosfolipidleri olan fosfatidilinositol ve fosfatidilkolinden araziidonik asid (AA) oluşumunu katalize ederler.

Başlangıçta çok az miktarda oluşan AA, tromboksan A₂'ye (TxA₂) dönüşür ve daha sonra oluşan TxA₂ fosfolipaz C'yi aktive eder. AA'den TxA₂ oluşumu siklooksijenaz enzimi yardımı ile gerçekleşir. Bu enzim aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) tarafından inhibe edilir. Fosfotidilinositolün hidrolizi ile diasilgliserol (DAG) ve inositoltrifosfat (IP₃) oluşur. IP₃ Trombosit sitozolüne kalsiyum girişine neden olarak hafif miyozin zincirinin fosforilasyonunu sağlar ve aktin ile reaksiyona girerek trombositlerin şekil değiştirmelerine ve granül hareketine yol açar. DAG de proteinkinaz C'yi aktive ederek granül sekresyonundan sorumlu olan proteinleri fosforilize eder (Şekil 3).



Şekil 3: Biyokimyasal trombosit aktivasyon ve sekresyonu.

TxA₂, fosfolipaz C aktivitesini artırarak trombosit aktivasyonuna ve salınımına neden olur. Bir başka AA ürünü olan prostasiklin (PGI₂) ise fosfolipaz C aktivitesini azaltarak trombosit aktivasyonunu engeller. Aktive olan trombositler; lizozomlardan endoglikosidazlar ve heparin kıran enzim, "Dense" granüllerden kalsiyum, serotonin ve ADP, alfa granüllerden ise vWF, fibronektin, trombosodin ve trombosit faktör 4 salınımına yol açar. Salınan ADP trombosit yüzeyini değiştirir ve tıkaç oluşturan trombosit membran glikoproteinleri 2b ve 3a'nın fibrinojen ile bağlanmasına yardımcı olur. Bir başka alfa granül olan "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF) damar duvarındaki düz kas hücreleri ve fibroblastları uyararak yara iyileşmesine katkıda bulunur (5).

Primer hemostaz ile trombosit tıkaçı oluşuktan sonra, plazma koagülasyon proteinleri aktive olur ve sekonder hemostaz başlar.

TROMBOSİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Trombosit fonksiyon bozuklukları kantitatif ve kalitatif yetersizlikler nedeni ile görülürler. Kantitatif olanlar periferik yayma ve trombosit sayımı ile saptanabilirken, kalitatif olanlar kanama zamanı ve/veya trombosit agregasyon testleri ile belirlenirler.

Kalitatif yetersizliklerde; trombositler periferik yaymada normal sayıda ve görünümde dirler, buna karşın fonksiyonları yetersizdir. Bu fonksiyon yetersizliği doğumsal ya da edinsel olabilir. Üremi, miyeloproliferatif hastalıklar, paraprotein bozukluklar, primer ya da sekonder fibrinolizis sonucu oluşan fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri, ciddi demir eksikliği ve pernisiyöz anemi ile ilaçlara bağlı fonksiyon bozuklukları edinsel fonksiyon yetersizliklerine örnektirler. İlaçlara bağlı fonksiyon bozukluklarına; aspirin,

NSAI ilaçlar,dipiridamol,difenhidramin,papaverin ve başta halotan olmak üzere inhalasyon anesteziikleri neden olurlar (6). Ayrıca; hipotermi,asidoz ve vWF düzeyini değiştiren faktörler de trombosit agregasyonunu olumsuz yönde etkilerler. Adenozin difosfat (ADP),epinefrin,kollajen ve ristosetin gibi agregantlar primer ve sekonder olmak üzere iki fazlı trombosit agregasyonuna neden olurlar. Primer agregasyon,agonist ajanın doğrudan etkisi ile oluşurken,sekonder agregasyon başta TxA2 olmak üzere trombositlerden salınan mediyatörlere bağlı olarak oluşur. İnhalasyon anesteziikleri etkilerini sekonder agregasyonu baskılayarak gösterirler (4,7).

Periferik yayma ve kanama zamanı belirlenmesi trombosit fonksiyon bozukluklarının saptanmasında ilk yapılması gereken işlemlerdir. Kanama zamanı; hem yeterince hassas olmaması hem de standardizasyonunun zor olması nedeni ile ancak çok belirgin fonksiyon bozukluklarının tanısında kullanılabilir. Agregasyon testi ile ise çok daha hassas ölçümler yapılabilir ve minör fonksiyon bozuklukları da tanımlanabilir (6). Bu işlemler sırasında, kan viskozitesinin hematokrit ve plazma protein konsantrasyonu değişikliklerinden etkileneyeği ve viskozite değişikliklerinin de trombosit fonksiyonlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır.

PROPOFOL

(2,6 diisopropilfenol) (Diprivan)

Propofol yapısal olarak diğer hipnotik ajanlara benzerlik göstermeyen bir ajandır. Hızlı ve etkili bir hipnoz sağlar ve diğer hipnotik ajanlar ile sinerjik etki gösterir (8). 1983'de bugün kullanımda olan %10'luk soya fasulyesi yağı,%2.25'lik gliserol ve %1.2'lik saflaştırılmış yumurta fosfatidi içeren %1'lik solüsyonu klinik kullanıma sunulmuştur.

Farmakokinetik nitelikleri:

Kandan dokulara hızlı dağılımı, hızlı metabolik eliminasyonu ve yavaş redistribüsyonu nedeni ile kan konsantrasyonu bolus enjeksiyon sonrası hızla düşer. Bu özelliklerinden dolayı hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresine sahiptir. Propofol distribüsyonu öncelikle beyin gibi iyi kanlanan dokulara, daha sonra kas dokusu ve en son olarak yağ dokusuna olur (9,10). Propofol primer olarak karaciğerde metabolize olur. Uygulanan dozun %0.3'ünden azı değişmeden idrar ile atılır (11). Eliminasyon farmakokinetiği üç kompartman modeli ile açıklanabilir: Birinci faz; kandan dokulara dağıldığı fazdır ve eliminasyon yarı ömrü 2-4 dakikadır. İkinci faz; metabolik klerensi yansıtır ve eliminasyon yarı ömrü 35-45 dakikadır. Üçüncü faz; yağ dokusu gibi az kanlanan dokulardan dolaşıma geri dönüşü yansıtır ve eliminasyon yarı ömrü 210-390 dakikadır. Tekrarlayan bolus enjeksiyon veya sürekli infüzyon sırasında farmakokinetik özelliklerinde belirgin değişiklik gözlenmemiştir (9,12,13). Yaşlı hastalar daha düşük dağılım hacmine ve total vücut klerensine sahiptir (14). Çocuklarda ise daha yüksek dağılım hacmi ve total vücut klerensi söz konusudur (15). Karaciğer ve renal fonksiyon yetersizlikleri varlığında propofolün farmakokinetik özellikleri belirgin değişiklik göstermez.

Farmakodinamik nitelikleri:

Propofol kardiyovasküler sistemde depresan etki gösterir. Propofol ile gerçekleştirilen anestezi indüksiyonunda, hastaların %53'ünde sistolik kan basıncının %15-35 oranında azaldığı ve %2'sinde bradikardi geliştiği gösterilmiştir (16). Propofol endotrakeal entübasyon ve bronkoskopiye hemodinamik yanıtı etkin bir şekilde baskılar (17,18).

Propofolün anestezik dozu,tidal volümü azaltarak ve apne oluşturarak solunum sistemi fonksiyonlarını baskılar (19). Standart indüksiyon dozları faringeal refleksleri baskılayarak endotrakeal entübasyon koşullarını kolaylaştırır (20).

Serebral kan akımını,serebral metabolik oksijen gereksinimini ve kafaiçi basıncını azaltır (8). Sözü edilen etkileri kafaiçi basıncı yüksek hastalarda daha belirgindir. Serebral otheregölasyon anestezi süresince korunur (21).

Propofol hem antikonvülzan ve hem de nöroeksitatuvar etkiye sahiptir. Antikonvülzan etkinin gamaaminobütirik asid reseptörleri ile gerçekleştiği düşünülmektedir (22).

Klinik kullanım:

İndüksiyon amacı ile; erişkin hastalarda 2-2.5mg/kg,çocuklarda 2.5-3mg/kg ve 65 yaşın üzerinde ise 1.25-1.75mg/kg dozda kullanılır (15,23). Gerekli doz; enjeksiyon hızı,yaş ve hastanın klinik durumuna göre değişir. Propofol; hızlı ve yumuşak indüksiyon sağlaması,doz titrasyonunun kolay olması,kısa etki süresi,rezidüel etkisinin az olması,antiemetik etkisi,hızlı ve sorunsuz bir derlenme dönemi oluşturması ile poliklinik hastalarının anestezi için çok uygun bir ajandır (24). Total intravenöz anestezi uygulamasında; opioid ajanlar,azot protoksid ve kas gevşeticiler ile birlikte tekrarlayan bolus dozlar ya da infüzyon şeklinde kullanılabilir. İstenmeyen etkileri arasında sayılabilecek enjeksiyon sırasında ağrıya,hastaların %32-52'sinde rastlanabilir (25). Nöroeksitasyon ender olarak görülür ve geçicidir. Daha da ender olarak ciddi bradikardi ve anafilaksi görülebilir. Propofol bakteri ve mantar hücreleri için besin ortamı oluşturabildiğinden,uygulanması sırasında asepsi kurallarına çok dikkat edilmesi gerekir (26).

SEVOFLURAN

(Florometil-2,2,2,trifloro-1 etil eter)

Fiziksel özellikleri:

Sevofluran yapı olarak klasik metil etil eter yapısından farklıdır. Metil isopropil etere yüksek oranda flor atomu eklenmesi ile geliştirilmiştir. İlk kez,1960'lı yılların sonlarında Baxter-Travenol Laboratuvarları'nda sentez edilmiş,Japon araştırmacıların ajanı geliştirmesi ile ancak 1990'lı yıllarda tüm dünyada klinik kullanıma girebilmiştir (27).

Geleneksel buharlaştırıcılar ile kullanılabilmesi,desfluran dışında diğer anestezi ajanlardan daha hızlı indüksiyon ve derlenme sağlanması,maske indüksiyonunu mümkün kılan havayolları için irritan olmayan etkisi,düşük kan-gaz çözünürlüğü nedeni ile etkin ve hızlı anestezi derinliği sağlayabilmesi ve kardiyak olumsuz etkilerinin minimal olması sonucu ekzojen epinefrin varlığında bile kardiyak ritmi bozmaması gibi nitelikleri,onu klinik kullanımda yeğ tutulan bir inhalasyon ajanı haline getirmiştir (27).

Farmakokinetik nitelikleri:

Dokulara dağılımı ve eliminasyonu hızlıdır. Sevofluran,trifloroasetik aside metabolize olmayan tek florürlenmiş halojenli anesteziiktir. Ajan, sitokrom P450 ile deflorinize olur ve biyotransformasyon ürünü olarak heksafloroisopropanol (HFIP) ile inorganik florid açığa çıkar. HFIP glukronize edilip idrar ile atılır (28).

Farmakodinamik nitelikleri:

Hızlı etki başlangıcı ve havayollarına irritan olmaması nedeni ile maske indüksiyonunda,özellikle çocuk hastalarda yeğ tutulmaktadır. Diğer inhalasyon anesteziikleri gibi solunumu doza bağımlı olarak baskılar ve

karbondioksit eğrisini sağa kaydırır. Halotana oranla daha az olmakla birlikte bronkodilatatördür (29-30).

Sevofluran; miyokard kontraktilitesini, izofluran, desfluran gibi diğer inhalasyon anesteziğe benzer olarak azaltır ve epinefrin bağımlı kardiyak aritmilere yol açmaz. Yüksek MAC değerlerinde izofluran ve desfluran ile görülen taşikardi, sevofluran ile görülmez. Çocuk hastalarda, halotan ile karşılaştırıldığında bradikardi daha az oluşur. Konsantrasyon artışı ile görülen kan basıncı düşüşü izoflurandan daha azdır (29,31).

Serebral kan akımını izofluranda olduğu gibi doza bağımlı olarak artırır. Enfluran ile izlenen nöbet benzeri aktiviteler görülmez (29).

Sevofluran ile oluşturulan derin anestezi düzeyi ile bazı cerrahi girişimler için gerekli olan kas gevşekliliğini elde etmek olasıdır. Ayrıca, kas gevşekliliği kullanılmadan endotrakeal entübasyon koşulları sağlayabilir. Sevofluranın malign hipertermiye neden olabileceği bildirilmiştir (32).

Portal venöz kan akımını azaltırken, halotanın aksine hepatik arter dilatasyonunu inhibe etmez. Karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir (33,34).

Sevofluran minimal düzeyde nefrotoksik potansiyele sahiptir. Anestezi devrelerinde bulunan ve karbondioksit süzücü ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan "Compound A" nın klinik kullanımda anestezi sonrası renal fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı bildirilmiştir (35).

İZOFLURAN

(1-kloro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter)

Fiziksel nitelikleri:

Keskin eter kokulu,yanıcı ve parlayıcı olmayan bir halojenli anestezi ajandır. Enfluranın kimyasal izomeridir.

Farmakokinetik nitelikleri:

İzofluranın %1'i metabolize olarak trifloroasetik asid ve serbest flor oluşturur. Serum florid düzeyinde yükselme görülse de nefrotoksisite çok enderdir. Sınırlı metabolizma karaciğer toksisitesi riskini azaltır.

Farmakodinamik nitelikleri:

Minimal kardiyak depresyona neden olur. Orta dereceli beta adrenerjik uyarı,sistemik vasküler direnci düşürür ve doza bağımlı olarak kan basıncında azalmaya yol açar. Kardiyak out-put,kalp atım hızındaki artış ile korunur. Yapısı normal olan koroner damarlarda oluşturduğu dilatasyon ile kanı stenotik bölgeden uzaklaştırır (36).

Diğer inhalasyon anestezi ajanları gibi,solunum fonksiyonlarını doza bağımlı olarak baskılar. Üst hava yollarında irritasyon oluşturabilmesine karşın etkin bir bronkodilatatördür.

1 MAC konsantrasyonun üzerinde serebral kan akımını artırarak kafa içi basıncı artımına neden olabilir. Bu etkisi diğer inhalasyon anestezi klerinden daha az belirgindir ve hiperventilasyon ile engellenebilir. Serebral metabolik oksijen gereksinimini azaltır.

Çizgili kasların gevşemesine yol açarak kas gevşeticilerin etkisini artırır (37).

M A T E R Y A L V E M E T O D

ASA I ve II grubunda,18-50 yaş arasında,elektif,periferik cerrahi girişim uygulanacak 30 hasta Fakülte Araştırma Etik Kurulu ve hastaların yazılı onayı ile çalışmaya alındı. Kanama diatezi öyküsü olan,son iki hafta içinde trombosit fonksiyonları üzerine etkili farmakolojik ajan kullanmış hastalar çalışma dışında bırakıldılar.

Hastalar ve anestezi yöntemi:

Üç gruba ayrılan (n=10) hastaların tümüne, anestezi uygulaması öncesi 0.5mg atropin sülfat i.m. ile premedikasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonu tüm hastalarda 5mg/kg tiyopental sodyum i.v. ile yapıldıktan ve kas gevşekliği 0.1mg/kg vekuronyum bromid i.v. ile sağlandıktan sonra tüm hastalar uygun endotrakeal tüp ile entübe edildiler. Anestezi; I. grupta %30 oksijen,%70 azot protoksid ve 1 MAC99 izofluran ile,II. grupta %30 oksijen,%70 azot protoksid ve 1 MAC99 sevofluran ile,III. Grupta ise %30 oksijen,%70 azot protoksid ve 12mg/kg/s ile başlayan,10 dakika aralar ile 10,8,6mg/kg/s dozda uygulanan propofol infüzyonu ile sürdürüldü. Hastalar anestezi süresince; 8ml/kg tidal volüm ve ETCO₂ parsiyel basınçları 35±2 mmHg olacak şekilde mekanik olarak solutuldular.

Monitörizasyon yöntemleri:

Hastaların; kalp atım sayısı,sistolik,diyastolik ve ortalama arter basıncı,oksijen satürasyonu,ETCO₂ parsiyel basıncı invaziv olmayan yöntemler ile ve anestezi süresince monitörize edildi. Ayrıca; trombosit

fonksiyonları ile ilişkili olduğundan vücut sıcaklığı, kan gaz analizi ile pH değerleri de, alınan kan örnekleri ile eş zamanlı olarak kaydedildi.

Kan örnekleri:

İndüksiyon öncesi tüm hastalardan; hemoglobin, hematokrit, trombosit, PT, PTT, INR (International Normalised Ratio) ve vWF düzeyi kontrol değerlerinin saptanabilmesi ve trombosit agregasyon testlerinin yapılabilmesi için radyal arter içine yerleştirilen 20G kateter aracılığı ile kan örnekleri alındı, kanama zamanları belirlendi. Anestezi uygulamasının birinci saatinde ve anestezi sonlandıktan bir saat sonra aynı parametrelerin belirlenebilmesi için tekrar kan örnekleri alındı. Hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı değerlerini belirlemek üzere alınan kan örnekleri EDTA içeren vakumlu tüplere, diğer parametrelerin belirlenebilmesi ve trombosit agregasyonu testi için alınan kan örnekleri ise %10 volüm %3.13 trisodyum sitrat içeren vakumlu tüplere konuldu. Kan örneklerinin vakumlu tüplere alınmasının ve agregometrik çalışmalar yapılana kadar bu tüpler içinde korunmasının nedeni, örneklerin hava ile temasının ve içerdikleri anestezi ajanının buharlaşarak ortamdaki uzaklaşmasının engellenmesi idi.

Laboratuvar çalışmaları:

Kanama zamanı; Ivy Yöntemine göre, ön kola turnike ile 40mmHg basınç uygulanarak ve standart "Lanset" ile yapılan üç ayrı cilt kesisi ile belirlendi (2). Normal değer sınırı 3-10 dakika olarak kabul edildi.

Trombosit agregasyonu; alınan kan örneklerinden, 20°C'da, 160/dk frekansta, 5 dakika süre ile santrifüj edilerek platelet zengin plazma (PZP), aynı koşullarda 2000/dk frekansta ve 10 dakika süre ile santrifüj edilerek platelet fakir plazma (PFP) elde edildi. Agregasyon testleri; 1ml PZP

içine 1µl ADP,5µl epinefrin,1µl kollajen ya da 8µl ristosetin eklenerek her agregant için ayrı ayrı ve Whole Blood Lumi-Aggregometer (Chrono-Log Corporation) aygıtı kullanılarak yapıldı. PZP örneklerinden yapılan trombosit sayımı için ise Coulter T-660 aygıtı kullanıldı. Agregasyon test analizinde; PZP örneklerinden ışık transmisyonu %0 ve PFP örneklerinden ise %100 olarak kabul edildi.

Kan viskozitesi ölçümü; Oswald viskozimetresi yardımı ile ve tüpün içinden geçen plazma akım hızının suya oranı olarak hesaplandı (38).

İstatistiksel değerlendirme:

Elde edilen veriler gruplar içinde ve arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalar Tekrarlanmış Veriler İçin ANOVA,gruplar arası karşılaştırmalar ise Tek Yönlü ANOVA ve Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma testleri ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel ayrımı belirledi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve anestezi süreleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo I). Ayrıca; üç ölçüm zamanında belirlenen ortalama arter basıncı, kalp atım sayısı, vücut sıcaklığı, oksijen saturasyonu, ETCO₂ parsiyel basıncı değerleri arasında da istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri ve anestezi süreleri (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Vücut ağırlığı (kg)	74.33±7.53	71.0±8.35	73.0±9.0
Yaş (yıl)	40.11±10.99	39.55±14.47	38.88±13.77
Cinsiyet (E/K)	6/4	5/5	4/6
Anestezi süresi (dk)	55.0±12.99	54.44±9.50	52.22±14.38

Anestezi öncesi, anestezi sırasında ve sonrasında belirlenen; hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, PT, PTT, INR, kanama zamanı, pH, viskozite ve vWF değerleri açısından gerek gruplar içinde gerekse arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo II, III, IV).

Tablo II: Hastaların preoperatif laboratuvar bulguları (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Hemoglobin (g/dl)	13.27±1.84	13.23±1.88	13.14±1.07
Hematokrit (%)	40.12±4.91	39.62±6.22	41.45±4.88
Trombosit (10 ³ /ml)	316.44±54.22	260.11±64.47	238.66±60.48
PT (sn)	13.32±1.36	12.37±1.33	14.68±1.60
PTT (sn)	30.53±4.77	29.65±2.48	31.1±5.64
INR (%)	1.05±0.14	1.07±0.16	1.26±0.17
Kanama zamanı (sn)	207.77±44.93	180.00±39.05	187.22±27.51
pH	7.41±0.01	7.39±0.01	7.39±0.02
Viskozite (%)	1.46±0.22	1.37±0.06	1.33±0.16
vWF (%)	80.22±10.65	82.0±7.53	73.75±7.68

Tablo III: Hastaların peroperatif 1. saat laboratuvar bulguları (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Hemoglobin (g/dl)	12.62±0.93	13.06±1.83	13.14±1.07
Hematokrit (%)	38.93±2.46	39.12±5.47	38.93±2.46
Trombosit (10 ³ /ml)	309.22±59.59	247.55±64.90	225.88±65.72
PT (sn)	13.31±1.14	12.97±1.50	14.93±1.82
PTT (sn)	29.93±4.20	30.28±2.40	31.08±5.73
INR (%)	1.07±0.15	1.07±0.17	1.27±0.19
Kanama zamanı (sn)	215.55±40.15	187.77±48.09	198.88±32.57
pH	7.40±0.03	7.38±0.02	7.38±0.02
Viskozite (%)	1.37±0.17	1.31±0.12	1.29±0.08
vWF (%)	83.33±5.97	85.11±11.42	87.25±15.7

Tablo IV: Hastaların postoperatif laboratuvar bulguları (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Hemoglobin (%)	12.54±1.18	13.12±1.72	13.16±1.24
Hematokrit (%)	38.76±2.83	38.93±5.53	41.11±4.89
Trombosit (10 ³ /ml)	309.66±63.60	246.77±62.93	221.55±64.97
PT (sn)	13.58±1.35	12.88±1.45	14.73±1.70
PTT (sn)	30.14±4.54	30.17±2.33	30.93±5.73
INR (%)	1.08±0.13	1.07±0.17	1.29±0.23
Kanama zamanı (sn)	214.44±44.19	184.44±38.11	198.33±35.70
pH	7.39±0.01	7.39±0.01	7.39±0.01
Viskozite (%)	1.41±0.23	1.45±0.10	1.36±0.14
vWF (%)	82.22±18.43	92.50±20.26	80.00±10.04

Dört ayrı agregant ile yapılan testler sonucunda,preoperatif dönemde alınan kan örneklerinde elde edilen agregasyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel ayırım saptanmadı ($p>0.05$).

ADP ile yapılan trombosit agregasyon testinde; sevofluran ve propofol uygulanan hasta gruplarında peroperatif agregasyon oranının,preoperatif değerine oranla belirgin olarak azaldığı saptanırken,izofluran grubunda böyle bir değişiklik gözlenmedi. Gruplar arası karşılaştırmada ise; hem sevofluran ve hem de propofol gruplarında peroperatif agregasyon oranı azalmasının izofluran grubuna oranla daha fazla olduğu,buna karşın postoperatif değerler arasında bir ayırım bulunmadığı belirlendi (Tablo V.)

Tablo V: ADP ile yapılan agregasyon testi sonuçları (%) (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Preoperatif	37.00±13.66	52.11±14.41	37.66±21.07
Peroperatif	22.22±13.89**	49.11±21.94†	23.88±16.40*
Postoperatif	31.00±13.66	49.22±22.93	34.00±14.37

*Grup içinde $p<0.05$,**Grup içinde $p<0.01$,†Gruplar arasında $p<0.01$

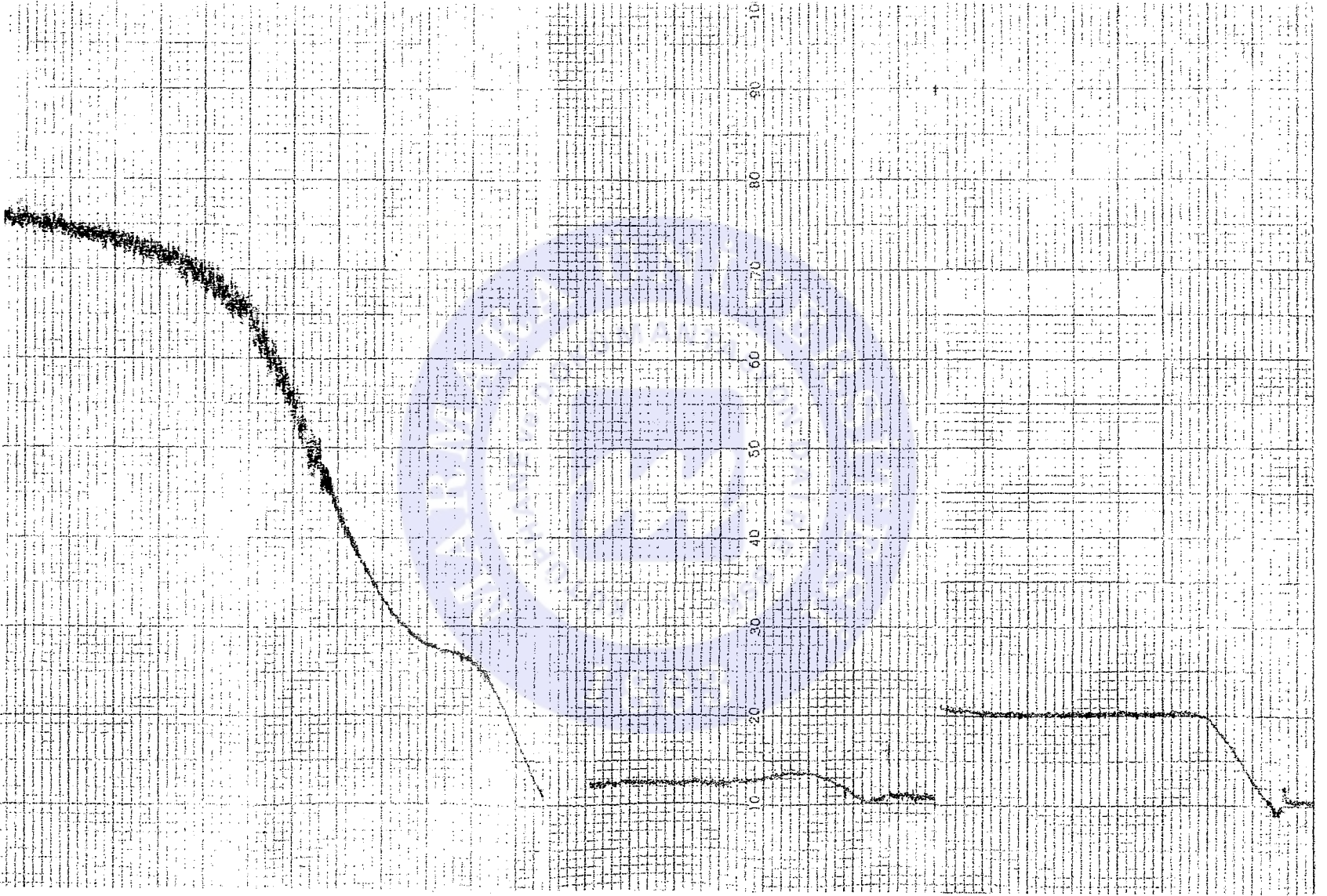
Epinefrin ile yapılan agregasyon testi sonucunda; sevofluran grubunda, peroperatif ve postoperatif agregasyon oranının, kontrol değerine oranla belirgin olarak azaldığı gösterildi. Propofol grubunda, postoperatif ve peroperatif agregasyon oranları arasında fark bulunmazken, postoperatif değerlerin kontrol değerine göre belirgin azaldığı saptandı. İzofluran grubunda ise üç ölçüm zamanı arasında herhangi bir fark bulunamadı. Gruplar arası değerlendirmede ise; sevofluran ve propofol uygulanan hastalarda, izofluran uygulanan hastalara oranla hem peroperatif, hem de postoperatif dönemde elde edilen değerler açısından istatistiksel fark vardı (Tablo VI.)

(Grafik 1,2,3)

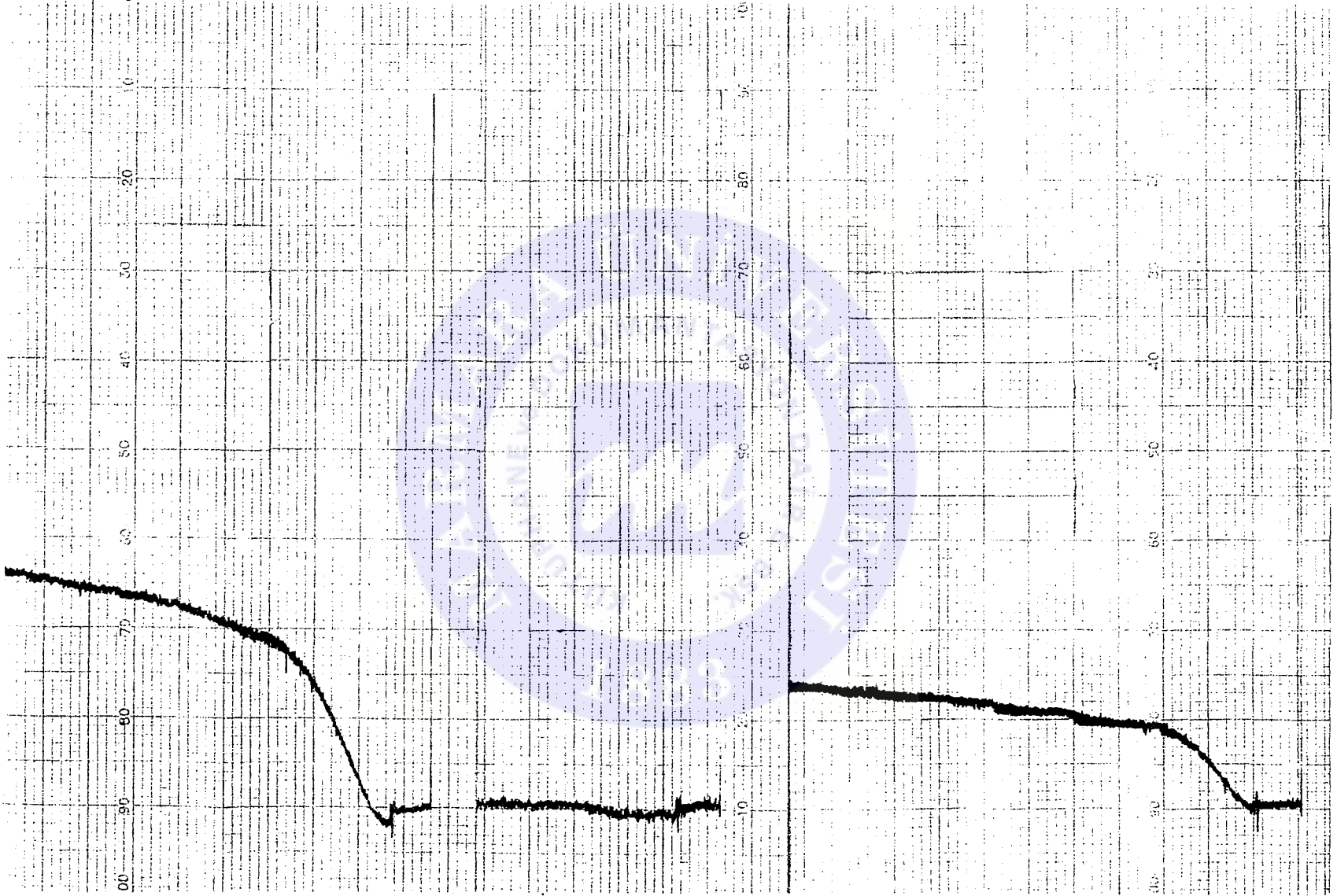
Tablo VI: Epinefrin ile yapılan agregasyon testi sonuçları (%) (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Preoperatif	48.00±11.01	60.62±10.92	47.87±16.34
Peroperatif	24.00±23.76**	62.87±10.75†	29.87±22.14
Postoperatif	29.62±19.01*	60.50±9.69†	26.62±18.45*

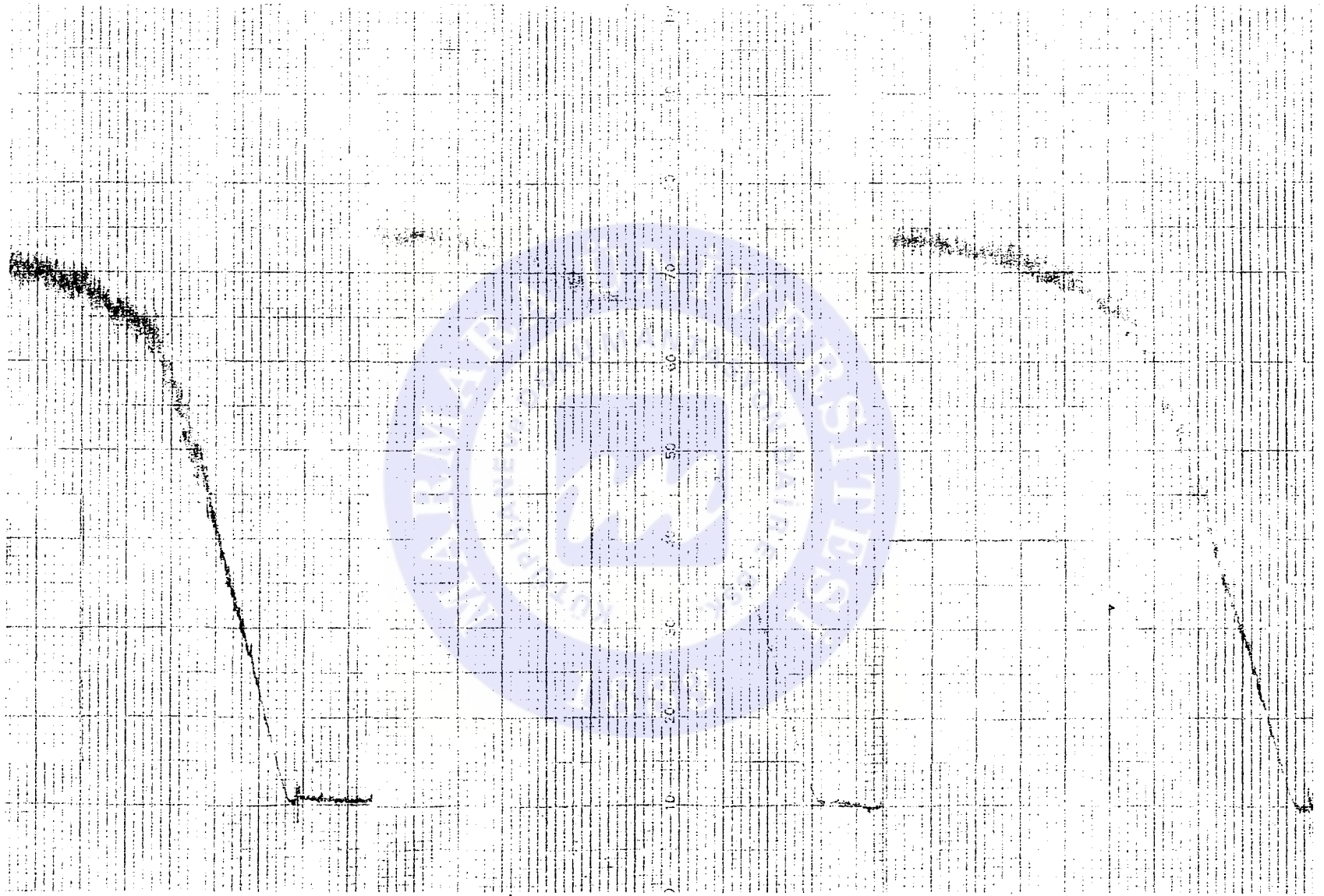
*Grup içinde $p<0.05$,**Grup içinde $p<0.01$,†Gruplar arasında $p<0.01$



Grafik 1. Pre,per ve postoperatif ; epinefrin ile uyarılmış trombosit agregasyon testinde sevoflurana yanıt.



Grafik 2. Pre,per ve postoperatif; epinefrin ile uyarılmış trombosit agregasyon testinde propofole yanıt.



Grafık 3. Pre,per ve postoperatif; epinefrin ile uyarılmış trombosit agregasyon testinde izoflurana yanıt.

Kollajen ile yapılan trombosit agregasyon testlerinde; sevofluran ve izofluran gruplarında, ölçüm zamanlarında belirgin bir değer değişikliği olmadığı gözlemlendi. Propofol grubunda ise; peroperatif agregasyon oranının kontrol değerine oranla belirgin olarak azaldığı, fakat kontrol değeri ile postoperatif değer arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada ise; sevofluran ve propofol grupları peroperatif değerleri arasında fark bulunamazken, her iki gruptaki değerlerin izofluran grubuna oranla belirgin olarak azaldığı görüldü. Farkın postoperatif dönem örneklerinde de aynı şekilde devam ettiği kaydedildi (Tablo VII.)

Tablo VII: Kollajen ile yapılan agregasyon testi sonuçları (%) (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Preoperatif	49.12±15.25	60.37±10.60	58.00±11.21
Peroperatif	36.00±22.09†	64.50±7.59	26.75±22.00*††
Postoperatif	41.37±15.65†	64.50±8.10	41.50±17.62†

*Grup içinde $p < 0.05$, †Gruplar arasında $p < 0.05$, ††Gruplar arasında $p < 0.01$

Agregant olarak ristosetin kullanıldığı testler sonucunda; grup içi değerlendirmede, gerek sevofluran ve gerekse propofol uygulanan hasta gruplarında peroperatif agregasyon oranının preoperatif değerine göre belirgin ölçüde azaldığı, fakat postoperatif değerlerin kontrol değerinden farklı olmadığı bulundu. İzofluran grubunda ise her üç ölçüm zamanında da değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı. Gruplar arası karşılaştırmada; sevofluran ve propofol gruplarında peroperatif agregasyon oranı değerinin, izofluran grubuna oranla belirgin olarak az olduğu gözlemlendi. Postoperatif dönemde ise;

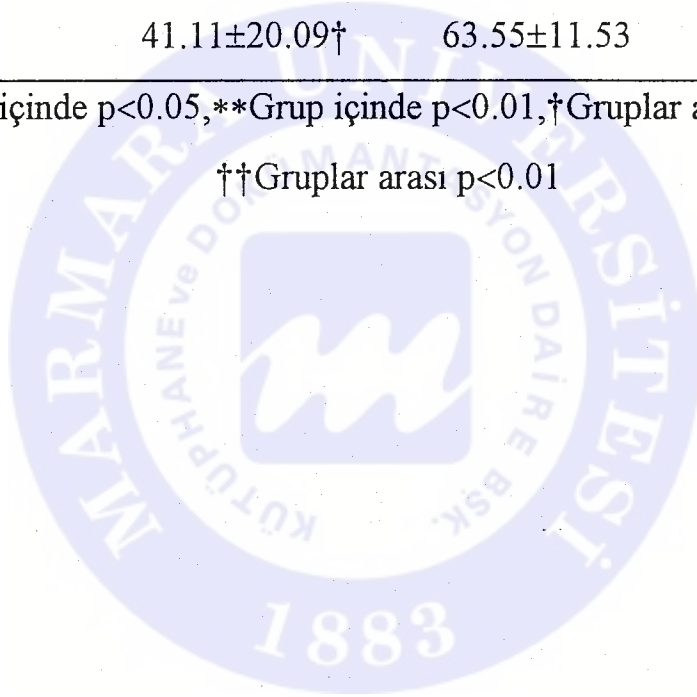
sevofluran ile izofluran grupları arasında istatistiksel fark bulunurken, sevofluran ve propofol grupları ile propofol ve izofluran grupları arasında böyle bir fark gözlenmedi.

Tablo VIII: Ristosetin ile yapılan agregasyon testi sonuçları (%) (Ort±SD)

	Sevofluran	İzofluran	Propofol
Preoperatif	54.22±17.59	61.77±12.65	57.11±12.41
Peroperatif	33.33±21.51*	64.88±13.80††	35.66±17.24**
Postoperatif	41.11±20.09†	63.55±11.53	46.77±13.31

*Grup içinde $p<0.05$,**Grup içinde $p<0.01$,†Gruplar arası $p<0.05$,

††Gruplar arası $p<0.01$



TARTIŞMA

Cerrahi girişimler sırasında oluşabilecek aşırı ve kontrol edilemeyen kanama; hem cerrahi ve hem de anestezi doktorları için sorun oluşturacak, ayrıca hastanın güvenliğini ve uygulanan kimi cerrahi girişimlerin başarı oranını olumsuz yönde etkileyebilecek bir konudur. Perioperatif dönemde hemostazın başarı ile uygulanabilmesi ve kan kaybının azaltılması, kan transfüzyonu ve transfüzyon komplikasyonlarının önlenmesi açısından da önemlidir.

Anestezi uygulaması sırasında ve cerrahi girişim öncesi ya da sonrasında kullanılan kimi farmakolojik ajanların kanamaya eğilimi artırdığı bilinmekte ve bu ajanların sözü edilen dönemlerde kullanılmalarından kaçınılmaktadır. Bu bağlamda özellikle inhalasyon anesteziklerinin kanama ve pıhtılaşma bozuklukları ile ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır. Örneğin; Cullen ve arkadaşları (39) tarafından, terapötik abortus olgularında yapılan bir çalışmada, halotanın uterin kan kaybını doza bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir. Daha sonraları yapılan invivo ve invitro çalışmalar, inhalasyon anestezik ajanlarının bu konudaki etkileri ve olası etki mekanizmaları üzerinde yoğunlaşmıştır. 1984 Yılında Fyman ve arkadaşları (1), kanama zamanının halotan uygulanan hastalarda %33 oranında uzadığını, buna karşın enfluran ve izofluran uygulamasından etkilenmediğini göstermişlerdir. Köpeklerde hazırlanan platelet zengin plazma ve agregasyon testleri ile invitro olarak yapılan çalışmalarında Ueda ve arkadaşları (3); trombosit agregasyonunun %50 oranında baskılanması için gereken anestezi ajan

parsiyel basıncını metoksifluran için 3.5mmHg, halotan için 7.5mmHg, dietil eter için 36mmHg ve siklopropan için 120mmHg olarak bulmuşlardır. Hirakata ve arkadaşları (4) yine invitro çalışmalarında; halotanın ADP ve epinefrin ile uyarılan trombosit agregasyonunu, enfluran ve izoflurana oranla daha belirgin olarak inhibe ettiğini ve etkisini primer agregasyon fazında değil, tromboksan A₂'nin reseptörlere bağlanmasını azaltarak sekonder agregasyon fazında gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir. Başka invitro çalışmalarda ise; halotanın trombosit agregasyonunu, adenil siklaz enzim aktivitesini ve siklik 3-5-adenozin monofosfat düzeyini artırarak oluşturduğu ileri sürülmüştür (40-41).

Bu konuda sevofluran ile yapılmış çalışma sayısı çok değildir. Hirakata ve arkadaşları (4); sevofluran, izofluran ve halotanı invitro olarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, izofluranın trombosit agregasyonunu etkilemediğini, buna karşın 0.13-0.91mM sevofluranın ve 0.49-1.25mM halotanın sekonder trombosit agregasyonunu baskıladığını bulmuşlardır.

İntravenöz bir anestezi ajanı olan propofolün trombosit fonksiyonlarına etkileri invivo ve invitro yöntemler ile araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. De-La-Cruz ve arkadaşları (42) çalışmalarında, tam kan ve platelet zengin plazmanın propofol ile inkübasyonu sonrası trombosit agregasyon oranını araştırmışlar ve uyarılmış agregasyonun %50 oranında inhibe olması için gereken propofol dozunu, agregant olarak kollajen kullanıldığında 77.8µM/lt ve ADP kullanıldığında ise 136.6µM/lt olarak bulmuşlardır. Agregasyon baskılanması nedenini belirlemek açısından, propofol dozlarının içerdiği intralipid ile yapılan agregasyon testleri sonucunda baskılanma gösterilememiştir. McDiarmid ve arkadaşları (43); propofol, intralipid ve

halotanın etkisini araştırdıkları invitro çalışmalarında,propofol ve intralipidin yüksek,halotanın ise daha düşük konsantrasyonda trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini bulmuşlardır. Tuerkan ve ekibinin (44,45) 1995 ve 1996 yıllarında yaptıkları iki ayrı invivo çalışmada,propofolün trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilememiştir.

İnhalasyon anestezik ajanlarının da klinik kullanım dozlarında trombosit agregasyonu üzerine etkileri invivo çalışmalar ile gösterilememiştir. Dalsgaard ve arkadaşları (2); halotan,azot protoksid ve oksijen karışımı ile anestezi uyguladıkları 10 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında,kanama zamanının uzadığını fakat agregasyon test sonuçlarının etkilenmediğini saptamışlardır. Araştırmacılar bu çelişkili durumu,alınan kan örneklerindeki halotanın test uygulanana kadar geçen süre içinde buharlaşarak ortamdan uzaklaşmasına bağlamışlardır.

Çalışmamız sırasında; inhalasyon anestezik ajanlarının trombosit agregasyonu üzerine etkisini invivo bir çalışma ile belirlemeye yönelik bu sakıncanın ortadan kaldırılması için,kan örnekleri vakumlu tüplere alınmış ve hava ile ilişkisi kesilerek buharlaşmanın önüne geçilmiştir. Bu koşullarda yapılan,dört ayrı agregant ile uyarılmış trombosit agregasyon oranını belirlemeye yönelik testler sonucunda; izofluranın trombosit agregasyonu üzerine olumsuz bir etkisi bulunamamış,buna karşın propofol ve sevofluranın trombosit agregasyonunu belirgin şekilde baskıladığı ve bu etkinin anestezi sonlandıktan bir saat sonra kısmen de olsa devam ettiği ortaya çıkmıştır.

Çalışmamız; konu ile ilgili daha önce yapılan invitro araştırmaların bulgularına ek olarak,çok daha kompleks mekanizmaların etkin olduğu invivo

koşullarda da sevofluran ve propofolün trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini güvenilir bir bulgu olarak ortaya koymaktadır.



SONUÇ

Klinik dozlarda ve ortalama bir saat süre ile uygulanan sevofluran ve propofol anestezisinin; ADP, epinefrin, kollajen ve ristosetin gibi dört ayrı agregant ile yapılan trombosit agregasyon oranını belirlemeye yönelik testler sonucunda, trombosit fonksiyonlarını invivo olarak baskıladığı ortaya çıkmıştır.

Saptanan fonksiyon baskılanmasının, her iki ajanın uygulanmasının sonlandırılmasından bir saat sonra tam olarak ortadan kalkmadığı belirlenmiştir.

Yine klinik dozlarda ve aynı süre ile uygulanan izofluran anestezisinin trombosit fonksiyonlarında benzer bir baskılama yapmadığı gözlenmiştir.

Laboratuvar bulguları ile belirlenen trombosit fonksiyonlarındaki baskılanmanın kanama zamanına yansımaması, bu testin kanama olasılığına işaret etmek açısından yeterince sensitif ve spesifik olmaması nedeni ile gözardı edilmiştir.

Bulgularımız doğrultusunda; peroperatif ve erken postoperatif dönemde kanama olasılığının yüksek olduğu ve bu kanamanın hastanın güvenliğini ve cerrahinin başarısını olumsuz yönde etkileyeceği girişimler sırasında, belirtilen üç anestezi ajanından izofluranın yeğ tutulmasının yerinde olacağı kanısına varmış bulunmaktayız.

Ö Z E T

Çalışmamız sırasında; sevofluran ve izofluran ile intravenöz bir anestezi ajan olan propofolün trombosit fonksiyonları üzerine etkisi invivo olarak araştırıldı.

Elektif cerrahi girişim geçirecek 30 hasta üç gruba ayrılarak incelendi. Tüm hastalarda induksiyon tiyopental sodyum 5mg/kg i.v. ve kas gevşekliği 0.1mg/kg vekuronyum bromid i.v. ile sağlandıktan sonra anestezi I. grupta sevofluran,II. grupta izofluran,III. grupta propofol infüzyonu ile sürdürüldü. Hastalardan preoperatif,peroperatif 1. saatte ve postoperatif 1. saatte; Hb,Hct, PT,PTT,INR,trombosit sayımı,arteriyel pH,vWF düzeyi,viskozite ölçümü ve trombosit agregasyon testlerinin yapılabilmesi için kan örnekleri alındı. Eş zamanlı olarak;vücut sıcaklığı,ortalama arter basıncı,kalp atım sayısı,ETCO2 ve oksijen saturasyonu değerleri kaydedildi ve kanama zamanı ölçüldü. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İzofluran grubunda,üç ölçüm zamanında agregasyon oranı değerleri arasında fark bulunamadı. Sevofluran ve propofol gruplarında ise,peroperatif dönemde agregasyon oranı,preoperatif dönem değerine oranla belirgin olarak düşük bulundu. Bu değer her iki grupta da postoperatif 1. saatte kontrol değerlerine oranla düşük olarak devam ettiği saptandı.

Sonuç olarak; peroperatif ve erken postoperatif dönemde kanama olasılığı yüksek olan olgularda anestezi ajan olarak izofluranın uygulanmasının yerinde olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Fyman PN, Triner L, Schranz H, Hartung J, Casthely PA. Effect of volatile anaesthetics and nitrous oxide-fentanyl anaesthesia on bleeding time. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1197-1200.
2. Dalsgaard J, Risbo A, Simmelkjaer P, Gormsen J. Impaired platelet aggregation and increased bleeding time during general anaesthesia with halotane. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1039-1041.
3. Ueda I. The effects of volatile general anesthetics on ADP induced platelet aggregation. *Anesthesiology* 1971; 34: 405-408.
4. Hirakata H, Ushikubi F, Narumiya S, Hatano Y, Nakamura K, Mori K. The effects of inhaled anesthetics on the platelet aggregation and the ligand binding affinity of the platelet TxA₂ receptor. *Anesth Analg* 1995; 81: 114-8.
5. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th Edition. Mc Graw-Hill Book Company, Hamburg 1986: 266-272.
6. Sodeman WA, Sodeman TM. *Sodeman's Pathologic Physiology*. 7th Edition. W.B. Saunders Company, Washington, USA 1985: 722-744.
7. Roma A, Jones RL, Peesapati SG, Wilson NH. Competitive antagonism at T_x receptors in human platelets. *Br J Pharmac* 1985; 84: 595-560.
8. Byson HM, Fulton BR, Fauld D. Propofol: An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drug* 1995; 50 (3): 513-559.
9. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Seminars in Anesthesia* 1988; Vol 7, No 1 (Suppl): 4-20.

10. Schüttler J,Stoeckel H,Schwilden H.Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 45-50.
11. Vree TB. High performance liquid chromatographic determination and preliminary pharmacokinetics of propofol and its metabolites in human plasma and urine. *J Chromatog* 1987; 417: 458-464.
12. Briggs LP,White M,Cockshott IB,Douglas EJ. The pharmacokinetics of propofol in female patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 58-59.
13. Gepts E,Camu F,Cockshott ID,Douglas EJ. Dispositions of propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-63.
14. Kirkpatrick T,Cockshott ID,Douglas EJ. Pharmacokinetics of propofol in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-150.
15. Jones RDM,Chan K,Andrew LJ, Pharmacokinetics of propofol in children. *Br J Anaesth* 1990; 65: 661-667.
16. Hug CC,McLeskey CH,Nahrwold ML. Hemodynamic effects of propofol: Data from over 25000 patients. *Anesth Analg* 1993; 77 (Suppl): 21-29.
17. Harris CE,Murray AM,Anderson JM. Effect of thiopentone,etomidate and propofol on the hemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43 (Suppl): 32-36.
18. Ebert TJ,Musi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 369-374.
19. Blouin RT,Conard PF,Cross JB. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology* 1991; 75: 940-944.
20. Conti G,Dellutri D,Vilardi V. Propofol induces bronchodilatation in mechanically ventilated COPD patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 105-109.

21. Graen RA, Gelb AW, Murkin JM. Human cerebral autoregulation is maintained during propofol air/O₂ anesthesia. *Anesthesiology* 1992 Sep; 77 Suppl. A 220.
22. Illievich UM, Zornow MH, Choi KT. Effect of hypothermia or anesthetics on hippocampal glutamate and glycine concentration after repeated transient global cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1994; 80:177-86.
23. Dundee JW, Robertson FP, McCollun ISC, Patterson CC. Sensitivity to propofol in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988; 60: 146-150.
24. Norton AC, Dundas CR. Induction agents for day-case anaesthesia. *Anaesthesia* 1990; 45:198-203.
25. Helbo-Hansen S, Westergaard V, Krogh BL. The reduction of pain on injection of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 502-4.
26. Berry CB, Gillespie T, Hood J. Growth of microorganisms in solutions of intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1993; 48: 30-2.
27. Brown BJ. Sevoflurane: Introduction and overview. *Anesth Analg* 1995; 81:1-3.
28. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 27-38.
29. Burnell R, Brown Jr, Edward J, Frink Jr. Sevoflurane: an update. *Baillieres Clinical Anaesthesiology*. Vol. 9 No.1 March 1995.
30. Williams B. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 23-26.
31. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg* 1995; 81:11-22.
32. Edmond I, Eger II. New inhaled anesthetics. *ASA* 1994; 21:95-105.
33. Yasuda N, Toriumi K, Tanifuji Y, Amaki Y. Liver and kidney function after low flow sevoflurane anesthesia in surgical patients. *Anesth Analg* 1994; 78: S 494.

34. Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 46-50.
35. Malan TP. Sevoflurane and renal function. *Anesth Analg* 1995; 81: 39-45.
36. Merin PG. Are differences in cardiopulmonary effects between the inhalational anesthetics clinically important? *ASA* 1994; Vol. 22 p.199-209.
37. Morgan GE. Inhalational anaesthetics. *Clinical Anesthesiology*. Prentice-Hall International Inc.1992:110-111.
38. Williams WJ. Serum viscosity. *Williams Hematology* 5.th Edition Chapter L32: L81-82 McGraw-Hill, Inc.1995.
39. Cullen BF, Margolis AJ, Edmond I, Eger II. The effects of anaesthesia during elective therapeutic abortion and pulmonary ventilation on blood loss. *Anesthesiology* 1970; 32 Febr: 108-113
40. Walter F, Yvonne V, Verosky M, Triner L. Effects of halothane on the cyclic 3-5-Adenosine Monophosphate enzyme system in human platelets. *Anesth Analg* 1980; 59: 856-861.
41. Sprague DH, Yang JC, Ngai SH. Effect of isoflurane and halothane on contractility and the cyclic 3-5-adenosine monophosphate system in the rat aorta. *Anesthesiology* 1974; 40: 162-167
42. De-La-Cruz JP, Carmona JA, Paez MV, Blanco E, Sanchez-De-La-Cuesta F. Propofol inhibits in vitro platelet aggregation in human whole blood. *Anesth Analg* 1997; 84: 919-921.
43. McDiarmic AJ, Wallis CB. In vitro study of the effect of propofol, intralipid and halothane on platelet aggregation. *Br J Anaesth*. 1995; 75: 658.
44. Tuerkan H, Suer AH, Beyan C, Guezeldemir ME, Yalcin A. Effect of propofol on platelet aggregation. *Br J Anaesth* 1995; 74: S 81.
45. Tuerkan H, Suer AH, Beyan C, Yalcin A. Propofol does not effect platelet aggregation. *European J Anaesth* 1996; 13: 408-409.