

Deneysel Pnömooperitonyumun Pıhtılaşma Değişkenleri Üzerine Olan Etkilerinin Tromboelastografi Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects on Coagulation Variables of Experimental Pneumoperitoneum by Thromboelastography Method

Halit Ziya DüNDAR^{1*}, Ömer ARAN²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Bursa

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Ankara

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada değişik karın içi basınçları oluşturulan sıçanlarda pnömooperitonyumun koagülasyona etkilerinin tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Otuz adet Wistar-albino sıçan 6'şarlı 5 gruba ayrılmıştır. Pnömooperitonyum oluşturulan gruplardan işlem sonrası 1. saatte (2.ve 4.grup) ve 6. saatte (3. ve 5.grup) kan örnekleri alınarak tromboelastografi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tromboelastografi ile pıhtılaşma zamanı, pıhtı oluşma süresi, alfa açısı (α°) ve maksimum pıhtı sertliği olmak üzere dört parametre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tüm gruplarda kontrol grubuna göre pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0.005 ve p: 0.001). Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında fark anlamlı değildi. Pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki en belirgin kısalma yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta görüldü. Bu belirgin fark işlem sonrası 6. saatte azalmış ve diğer gruplardaki değerlere yaklaşmıştır.

Sonuç: Çalışmada tromboelastografi yöntemi ile pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki kısalma hiperkoagülabilité durumunu yansıtmaktadır. Hiperkoagülabilitenin en belirgin olarak işlemden hemen sonraki dönemde olduğu ve yüksek basınç uygulanan grupta olduğu görülmektedir. Özellikle risk faktörü olan hastaların ameliyat öncesi ve gerekirse ameliyat sonrası antikoagülasyon profilaksisi açısından değerlendirilmesi gözardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkoagülasyon, pnömooperitonyum, tromboelastografi

ABSTRACT

Objective: This study was designed to investigate the effects of pneumoperitoneum on coagulation using the thromboelastographic method in relation to different intraabdominal pressures in rats.

Materials and Methods: Thirty Wistar-albino rats were divided into five groups. Blood samples were taken at the first hour from rats in groups 2 and 4, and at the sixth hour from groups 3 and 5, following pneumoperitoneum. Clotting time, Clot formation time, Maximum clot firmness and Alpha angle (α°) were assessed using thromboelastography.

Results: Statistically significant difference in terms of clotting time and clot formation time was observed in all the groups in comparison with the control group edildi (p:0.005 and p: 0.001). There was no difference in terms of maximum clot firmness between the groups. The shortest clotting time and clot formation times were recorded in the highest intraabdominal group and the group in which blood samples were taken one hour following pneumoperitoneum. This decreased clotting time and clot formation times was reduced six hours after pneumoperitoneum appmximating the values in the other groups.

Conclusion: In this study, the decreased CT and CFT observed using thromboelastography reflects a hypercoagulability state. This hypercoagulability state was highest immediately following pneumoperitoneum and in the group with the highest intraabdominal pressure. In an era where laparoscopy is being applied in complex procedures, it has become important to consider anticoagulation prophylaxis particularly for patients of high risk.

Key Words: Hypercoagulation, pneumoperitoneum, thromboelastography

Giriş

Laparoskopi'nin avantajlarının yanısıra bazı dezavantajları ve komplikasyonları olduğu da bilinmektedir. Komplikasyonlar laparoskopi'nin kendisine ait olanlar ve yapılan cerrahiye bağlı olanlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Sonuçları istenen seviyelerde olsa da pnömooperitonyum belirli patofizyolojik değişikliklere neden olur. Pnömooperitonyumun patofizyolojisinin anlaşılması ise komplikasyonların en aza indirilmesine yardımcı olur. Abdominal insuflasyonun hemodinamik değişikliklere ve metabolik değişikliklere yol açtığı görülmüştür(1,2). Laparoskopi'nin hemodinamik, solunumla ilgili komplikasyonları (asidemi, hiperkapni, oksijenizasyonda azalma, kardiyovasküler performansta bozulma gibi), endokrin sistem üzerine etkileri (plazma katekolamin düzeylerinde artma gibi), immünoloji ve tümör implantasyonu üzerine etkileri, farklı gazlarla değişik basınçlarda oluşturulan pnömooperitonyumun bakteriyemi, kan basıncı ve kan gazları üzerine etkileri yaygın olarak araştırılmıştır (2,3,4). Laparoskopik işlemler sonrasında pıhtılaşma bozukluklarına bağlı değişikliklerin ve buna bağlı komplikasyonların gerçek sıklığı ise bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı sıçanlarda, değişik basınç değerleri altında karbondioksit pnömooperitonyumun pıhtılaşma değişkenleri üzerine olan etkilerini tromboelastografi yöntemi ile araştırmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Deneysel amaçlı üretilmiş (Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı) koloniden temin edilen 30 adet Wistar-Albino erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar ortalama 250 - 300 gram ağırlığındaydılar. Sıçanların barındırıldığı odanın sıcaklığı 21 °C idi ve odadaki aydınlatma 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsündeydi. Tüm deneysel işlemler aydınlık fazda yapıldı. Sıçanlar Avrupa standart tip 4 polikarbon kafeslerde (380 x 200 x 590 mm boyutunda) standart sıçan pelet yemleri ile ad libitum beslenerek barındırıldı. Tüm deneysel işlemler Avrupa Birliği Kasım 1986 konsey direktifi ve Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulunun yönergesine uygun olarak yapılmıştır (Etik Kurul Karar No: 2006 / 13 - 10). Çalışmada maddi kaynak araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

Her biri 6 adet sıçandan 5 grup oluşturulmuştur. Oluşturulan basınç miktarları ve işlem sonrası kan alınma saatleri tablo 1'de gösterilmiştir. Derin cerrahi cerrahi anestezi oluşturmak amacı ile 90

Tablo 1. Deneysel Protokolü

Grup	Basınç	Kan alınma saati
1	Kontrol	
2	7 mmHg	1. saat
3	7 mmHg	6. saat
4	14 mmHg	1. saat
5	14 mmHg	6. saat

mg / kg ketamine + 10 mg / kg xsilazine karışımı intramuskuler yolla uygulandı. İki adet 20 G kanül sağ alt ve sol alt kadranslara yerleştirilerek 45 dakika boyunca pnömooperitonyum oluşturuldu. Bir kanülden standart CO₂ gazı insufl edilirken diğer kanülden karın içi basıncı monitörize edildi (Dräger UM-3, Almanya). Basınç sürekli olarak planlanan değerlerde tutulmaya çalışıldı. İşlem sonrası planlanan saatlerde sıtratlı tüplere intrakardiyak olarak kan alındı. Ötanazi yüksek volüm kan alınması ile uygulandı. Kan örnekleri özel bir koruma kabı kullanılmadan hemen işlem sonrası laboratuvara götürüldü. Örnekler hematoloji laboratuvarında tromboelastografi (TEG) cihazlarında ortalama 1 saat içinde çalışıldı.

Bulgular

Extrinsik yolu değerlendiren EXTEG testinde pıhtılaşma zamanı (CT) ortalama 67.5 saniye (sn) iken düşük basınç uygulanan gruplarda 62 sn ve 57 sn, yüksek basınç uygulanan gruplarda ise daha belirgin bir kısalma meydana gelmiştir (49.8 sn ve 58.8 sn) (p:0.005). Pıhtı oluşma süresi (CFT) değerlerinde ise benzer şekilde 48.6 sn olan değerler 28.3 sn'ye gerilemiştir (p:0.001). Pıhtı oluşma süresindeki en büyük düşüş 4. grupta yani yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta görülmüştür. Alfa açısı değerlerinde ise CFT değerlerindeki azalmaya bağlı olarak yükselme görülmektedir (p:0.022). Fakat pnömooperitonyum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Maksimum pıhtı sertliği (MCF) açısından ise tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0.156). EXTEG test sonuçları tablo 2 a-b-c-d'de özetlenmiştir.

İntrinsik yolu değerlendiren INTEG testinde kontrol grubunda pıhtılaşma zamanı 107.8 sn, 14 mmHg gruplarında ise 63.6 ve 75.5 sn olarak bulunmuştur (p:0.001). Pıhtı oluşma süresi özellikle yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta belirgin olarak kısalmıştır (p:0.042). Alfa açısı bakımından kontrol grubu ile pnömooperitonyum oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p:0.046). Maksimum pıhtı sertliği

Tablo 2a. Extrensisik Tromboelastogram - Pıhtılaşma Zamanı

EXTEG CT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	65	70	67.50	67.50	1.871
7 mmHg (1. saat)	56	71	62.00	62.00	5.831
7 mmHg (6. saat)	47	66	58.50	57.83	8.134
14 mmHg (1. saat)	46	55	49.50	49.83	3.061
14 mmHg (6. saat)	47	71	58.00	58.83	8.976

p:0.005

Tablo 2b. Ekstrinsik Tromboelastogram - Pıhtı Oluşma Süresi

EXTEG CFT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	44	51	49.50	48.67	2.503
7 mmHg (1. saat)	30	40	34.50	34.67	3.327
7 mmHg (6. saat)	29	39	32.50	33.00	3.742
14 mmHg (1. saat)	22	33	28.00	28.33	3.983
14 mmHg (6. saat)	33	40	34.00	35.33	3.011

p:0.001

Tablo 2c. Ekstrinsik Tromboelastogram - Alfa Açısı

EXTEG ALFA	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	80	82	80.50	80.67	0,816
7 mmHg (1. saat)	82	84	83.00	83.00	0,632
7 mmHg (6. saat)	82	84	83.00	83.00	1,095
14 mmHg (1. saat)	80	86	83.50	83.00	2,191
14 mmHg (6. saat)	82	83	83.00	82.67	0,516

p:0.022

Tablo 2d. Ekstrinsik Tromboelastogram - Maksimum Pıhtı Sertliği

EXTEG MCF	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	67	70	69.00	68..83	1.169
7 mmHg (1. saat)	63	76	71.00	71.00	4.382
7 mmHg (6. saat)	67	88	72.67	72.67	7.685
14 mmHg (1. saat)	67	76	71.50	71.50	3.017
14 mmHg (6. saat)	69	73	71.67	71.67	1.506

p:0.156

açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (p:0.218). INTEG sonuçları tablo 3'te özetlenmiştir. Aprotinin tromboelastografi yönteminde pıhtı oluşma zamanı 77.6 sn'den yüksek basınç uygulanan gruplarda 57.5 ve 67.1 saniyeye gerilemiştir. Pıhtı oluşma süresinde de en belirgin kısalma yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte kan alınan grupta görülmüştür. Alfa açısı kontrol grubu ve diğer gruplar arasında farklı olmakla beraber pnömoperitonyum grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0.048). Maksimum pıhtı sertliği açısından gruplar arasında fark bulunmadı (p:0.499). Fibrinojen tromboelastografide yüksek basınç uygulanan ve 1. saatte kan alınan grupta diğer gruplar arasındaki fark belirgindi (p:0.01). Alfa

açısı bakımından kontrol grubu ile 2. ve 4. grup arasında ve 3. ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir(p:0.014). Maksimum pıhtı sertliği açısından kontrol grubu ile 2.- 4. ve 5. gruplar arasında ve 2. ve 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p:0.013).

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresi açısından belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olduğu görülmüştür. Kontrol grupları ile diğer gruplar arasındaki fark haricinde, basınç arttıkça fark artmaktadır. Pıhtı sertliği açısından ise fark bulunmamıştır. İşlem yapılan tüm gruplarda işlem süresi içinde fibrinolize rastlanmamıştır.

Tablo 3a. İntrinsik Tromboelastogram - Pıhtılaşma Zamanı

İNTEG CT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	100	121	106.50	107.83	7.360
7 mmHg (1. saat)	63	90	73.00	74.83	9.261
7 mmHg (6. saat)	62	89	75.00	74.33	9.668
14 mmHg (1. saat)	59	75	61.50	63.67	5.989
14 mmHg (6. saat)	67	86	73.50	75.50	7.287

P:0.001

Tablo 3b. İntrinsik Tromboelastogram - Pıhtı Oluşma Süresi

İNTEG CFT	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	31	37	35.00	34.50	2.168
7 mmHg (1. saat)	29	42	30.50	32.17	4.956
7 mmHg (6. saat)	25	42	30.50	32.33	7.448
14 mmHg (1. saat)	22	30	27.00	26.50	3.082
14 mmHg (6. saat)	25	35	31.50	30.67	3.933

P:0.042

Pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki kısılmalar hiperkoagülabilité durumunu yansıtmaktadır. Karın içine uygulanan basınç arttırıldığı oranda pıhtı oluşma süresi kısılmaktadır. Düşük basınç uygulanan gruplarda postoperatif 1. saat ve 6. saat arasında belirgin değişiklik olmamıştır. Yüksek basınç uygulanan gruplarda ise postoperatif 1. saat ile postoperatif 6. saat arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu hiperkoagülabilité durumunun saatler içinde düzeldiğini göstermektedir.

Tartışma

Çalışmada artmış karın içi basıncının ve laparoskopik girişimler sırasında uygulanan pnömooperitonyumun koagülasyona etkileri tromboelastografi yöntemi ile araştırılmıştır. O'Donnell ve arkadaşlarının çalışmasında % 34 hastada rutin tarama testleri ile saptanan trombofili varken tromboelastografi ile hastaların % 45'inde trombofili saptanmıştır (5). Hastaların % 33'ünde her iki tarama testi ile hiperkoagülabilité tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda venöz tromboemboli öyküsü olan, tromboelastografide hiperkoagülabl olan ve rutin tarama testleri normal olan hastaların yapısal ve kazanılmış trombofilik olaylar açısından araştırılmak üzere iyi birer aday olabilecekleri söylenmiştir. Baglin ve arkadaşlarının çalışmasında rutin trombofili tarama testlerinin gelecekteki tromboz riskini göstermediği söylenmektedir (6). Anormal tromboelastografisi olup rutin tarama testleri yapılan hastalarda da risk bilinmemektedir. Traverso ve arkadaşları

preoperatif tromboelastografi parametreleri ve postoperatif venöz tromboemboli riski ilişkisi açısından prospektif bir çalışma yapmışlardır (7). Derin ven trombozu riskini göstermesi açısından %72 hassasiyet ve %69 özgünlük ile MCF değerleri anlamlı bulunmuştur. Tromboelastografinin trombotik riski belirlemek için prediktif değeri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Artmış riski belirlemek için tromboelastografi ve diğer yöntemlerle kombine çalışmaların yapılması gerekmektedir. Günümüzde daha riskli, yaşlı ve komplike hastalarda laparoskopi daha sık yapıldığı için risk artmış olabilir. Pnömooperitoneum ile artan karın içi basıncı, hem pnömooperitoneum hem de ters trandelenburg pozisyonu nedeni ile azalan venöz akım sonucu beklenebilen tromboemboli riskinin çok fazla artmaması laparoskopinin açık cerrahi yöntemlere nazaran daha az cerrahi stres oluşturmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Majör cerrahi sonrası geçici hiperkoagülabilité cerrahinin derecesine bağlı olarak artmaktadır (8,9). Koagülasyon ve fibrinolitik aktivite arasındaki imbalans bozulur (10,11). Antitrombin 3, Protein C, Protein S seviyeleri düşer (10). Fibrinolitik sistemde bozukluklar görülür (10,12). Plazminojen aktivatör inhibitör ve doku plazminojen aktivatörü yükselir. Cerrahi travmanın büyüklüğü ile orantılı olarak postoperatif hiperkoagülasyon artar. Sanset ve ark. antitrombin 3 ve protein C seviyelerindeki postoperatif azalmayı göstermişlerdir (11). Vander Velpen ve ark. postoperatif fibrinojen ve vonWillebrand faktör antijen düzeylerinde yükselme tespit etmelerine rağmen guplar arasında anlamlı farklılık

Tablo 3c. İntrinsik Tromboelastogram - Alfa Açısı

İNTEG ALFA	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	79	83	81.00	81.00	1.549
7 mmHg (1. saat)	81	84	84.00	83.33	1.211
7 mmHg (6. saat)	81	85	83.50	83.33	1.633
14 mmHg (1. saat)	81	86	84.50	83.83	1.941
14 mmHg (6. saat)	83	85	84.00	83.83	0,753

P:0.046

Tablo 3d. İntrinsik Tromboelastogram - Maksimum Pıhtı Sertliği

İNTEG MCF	Minimum	Maksimum	Ortanca	Ortalama	Standart Sapma
Kontrol	68	71	69.50	69.50	1.049
7 mmHg (1. saat)	34	77	72.00	65.67	16.021
7 mmHg (6. saat)	68	74	72.00	71.33	2.422
14 mmHg (1. saat)	69	77	72.00	72.83	3.488
14 mmHg (6. saat)	70	75	72.50	72.67	1.751

P:0.218

gösterememişlerdir (15). Caprini ve ark. istatistiksel olarak anlamlı düzeyde postoperatif tromboelastografi indeksinde yükselme ve PTT' de azalma tespit etmişlerdir (16). Bu hastalarda derin ven trombozu profilaksisi de uygulanmıştır. Nguyen'in çalışmasında; CT ve CFT azalmış, MCF düzeyleri artmış, laparoskopik kolesistektomide ise MCF düzeyleri değişmiştir. Tüm bulgular ortalama 3 gün sonra düzelmiştir(17). Iwade'nin çalışmasında, laparoskopik cerrahi yapılan hastalardaki hiperkoagülabilité incelenmiştir (18). Tromboelastografi analizinde CT ve CFT düzeylerinde değişme anlamlı değilken MCF düzeylerinde anlamlı değişiklik tespit edilmiştir. Beyaz ırkla arasındaki farklılığın daha çok trombosit fonksiyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür. D - Dimer, trombin-antitrombin kompleksi ve profrombin fragman 1.2 düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Tromboelastografide CT ve CFT düzeyleri değişmezken maksimum amplitüt ve maksimum elastans seviyeleri anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Lindberg laparoskopik kolesistektominin açık kolesistektomiye oranla daha fazla hiperkoagülabilitéye neden olduğunu belirtmiş (19) ve bu durumu uzamış ameliyat süresi pozisyona bağlı venöz göllenme ve artmış intraabdominal basınçla ilişkilendirmiştir.

Çalışmamızda oluşturulan pnömoperitonyum ve intraabdominal basınçın düşük ya da yüksek basınç altında değişik seviyelerde tromboza eğilimi arttırdığı görülmüştür. Düşük basınç gruplarında işlem sonrası 1. ve 6. saatlerde bakılan değerlerde pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresinin kontrol grubuna göre kıaldığı görülmektedir.

Tromboza eğilimin en fazla olduğu grup yüksek basınç uygulanan gruplar olmuştur. Özellikle yüksek basınç uygulanan ve işlem sonrası 1. saatte alınan kan örneklerinde bu fark belirginleşmiştir. İşlem sonrası 6. saatlerdeki değerler düşük basınç grubunun değerlerine yaklaşmaktadır. Bu sonuç tromboza eğilimin işlem sonrası tedricen azaldığını fakat 6 saat içinde normale gelemediğini göstermektedir. İşlem öncesi değerlere ne zaman ulaşıldığı, işlem sırasında da tromboza eğilimin olup olmadığı yeni çalışmalarla araştırılmalıdır. Laparoskopik girişim öncesi tromboemboli profilaksisi verilmesi gerektiği söylenebilir. Ayrıca riskli hastalarda basınç değerlerine dikkat edilmeli ve mümkünse düşük basınç altında çalışılmalıdır.

Sonuç olarak, tromboelastografi yöntemi ile pıhtılaşma zamanı ve pıhtı oluşma süresindeki kısalma hiperkoagülabilité durumunu yansıtmaktadır. Hiperkoagülabilitenin en belirgin olarak işlemden hemen sonraki dönemde olduğu ve yüksek basınç uygulanan grupta olduğu görülmektedir. Özellikle risk faktörü olan hastaların ameliyat öncesi ve gerekirse ameliyat sonrası antikoagülasyon profilaksisi açısından değerlendirilmesi gözardı edilmemelidir.

Kaynaklar

1. McMahan AJ, O'Dwyer PJ, Baxter JN. Laparoscopic interventions in the gut: yesterday, today, and tomorrow. Dig Dis 1996; 14(1): 14-26.
2. Takeuchi I, Ishida H, Mori T, Hashimoto D. Comparison of effects of gasless procedures, CO₂ pneumoperitoneum and laparotomy on splenic

- and hepatic natural killer activity in a rat model. *Surg Endosc* 2004; 18(2): 255-260.
3. Haertret H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 26(37-38): 577-583.
 4. Hoffman KN, Arcelus JI, Traverso CI, et al. Prevention of venous thromboembolism: results of a surgery among North American surgeons. *Thromb Haemost* 1993; 69: 622.
 5. O'Donnell J, Riddell A, Owens D, et al. Role of the thromboelastograph as an adjunctive test in thrombophilia screening. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(3): 207-211.
 6. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362(9383): 523-526.
 7. Traverso CI, Arcelus JI, Gomez E, et al. Prospective assessment of the risk of deep vein thrombosis in elective abdominal surgery: predictive role of thromboelastography. *Thromb Haemorrh Disorders* 1993; 71 :9-15.
 8. Bonatsos G, Leandros E, Dourakis N, et al. Laparoscopic cholecystectomy. Intraoperative findings and postoperative complications. *Surg Endosc* 1995; 9(8): 889-593.
 9. Mayol J, Vincent-Hamelin E, Sarmiento JM, et al. Pulmonary embolism following laparoscopic cholecystectomy: report of two cases and review of the literature. *Surg Endosc* 1994; 8 (3): 214-217.
 10. Lundquist PB, Swedenborg J. Postoperative hypercoagulability, detection and measurement using a modified recalcification time system. *Effects of low dose heparin and types of surgery. Thromb Haemost* 1981; 46: 16.
 11. Sanset PM, Hogevoold HE, Lyberg T, Anderson TR, Abilgaard U. Extrinsic pathway inhibitor in elective surgery: a comparison with other coagulation inhibitors. *Thromb Haemost* 1989; 62 (3): 856-860.
 12. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest* 1992; 102(6 Suppl): 640S-644S.
 13. Vandembroucke JP, Koster T. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344(8935): 1453-1457.
 14. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann intern Med* 1993; 119(8): 819-827.
 15. Vander Velpen G, Penninckx F, Kerremans R, Van Damme J, Arnout J. Interleukin-6 and coagulation-fibrinolysis fluctuations after laparoscopic and conventional cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994; 8(10): 1216-1220.
 16. Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, et al. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9(3): 304-309.
 17. Nguyen NT, Luketich JD, Shurin MR, et al. Coagulation modifications after laparoscopic and open cholecystectomy in a swine model. *Surg Endosc* 1998; 12(7): 973-978.
 18. Iwade M, Iwade K, Nomura M, Ozaki M. Differences in perioperative coagulation between Japanese and other ethnic groups undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17(12): 2012-2015.
 19. Lindberg F1, Rasmussen I, Siegbahn A, Bergqvist D. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis. *Surg Endosc* 2000; 14(9): 858-861.