



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

**KARACİĞER NAKLİ ALICILARINDA İNTRAOPERATİF
SEREBRAL DOKU OKSİJENİZASYON DEĞİŞİMLERİ:
PROSPEKTİF, KESİTSEL, GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Keziban ERENLER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğrt. Üyesi Yusuf Ziya ÇOLAK**

MALATYA-2021



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

**KARACİĞER NAKLİ ALICILARINDA İNTRAOPERATİF
SEREBRAL DOKU OKSİJENİZASYON DEĞİŞİMLERİ:
PROSPEKTİF, KESİTSEL, GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Keziban ERENLER
ORCID ID: 0000-0003-3250-2147**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Dr. Öğt. Üyesi Yusuf Ziya ÇOLAK**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSCTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Son Evre Karaciğer Hastalığının Patofizyolojisi	3
2.2. Son Evre Karaciğer Hastalığının Sistemlere Etkisi	4
2.2.1. Santral Sinir Sistemi	4
2.2.2. Kardiyovasküler Sistem.....	5
2.2.3. Pulmoner Sistem.....	8
2.2.4. Renal Sistem.....	8
2.2.5. Gastrointestinal Sistem.....	9
2.2.6. Hematolojik Sistem	9
2.3. Karaciğer Transplantasyonu.....	10
2.4. Uygun Hastaların Belirlenmesi	10
2.4.1. Karaciğer Nakil Endikasyonları	11
2.5. Karaciğer Nakil Hastalarında Anestezi Yönetimi.....	14
2.5.1. Preoperatif Değerlendirme	14
2.5.2. Karaciğer Nakil Safhaları	15
2.5.3. Karaciğer Transplantasyonunda Anestezi	16
2.6. Hemodinamik Monitörizasyon Önyük ve Sıvı Dengesi	16
2.6.1. Dinamik Hemodinamik Değişkenler	20
2.6.2. Pulse Kontur Analizi	21
2.7. Serebral Oksimetre.....	22
2.7.1. Serebral Oksimetre Çalışma Prensipleri.....	23
2.7.2. Nırs Çalışma Prensipleri.....	23
2.7.3. Serebral Oksimetre ile Yapılan Çalışmalar	25
2.7.4. Masimo O ₃ Serebral Oksijenizasyon	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	38
EKLER.....	49
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	49



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta anabilim dalı baŐkanımız Prof.Dr. Mahmut DURMUŐ olmak üzere tüm hocalarıma; uzmanlık tezimin tüm sürecindeki gayreti ve sabrı için tez danıŐmanım Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Ziya Çolak'a; tezime olan değerli katkıları için Prof.Dr. Nurçin GülhaŐ'a; asistanlık yolculuğunda beraber yol aldığımız tüm asistan arkadaşlarıma; bu süreçte beni her daim destekleyen sevgili eŐim Alp'e ve ömrümün neŐesi canım oğlum Ahmet Umut'a; bugünlere gelmemde emeği ve desteği olan sevgili aileme teşekkür ederim.



ÖZET

Karaciğer Nakli Alıcılarında İntraoperatif Serebral Oksijenizasyon Değişimleri

Giriş ve Amaç: NIRS (Near-infrared spektroskopi), beyindeki perfüzyonun yeterliliğini lokal olarak gösteren noninvaziv bir yöntemdir. NIRS, her yaş grubunda uygulanabilir ve taşınabilir olması, diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılabilmesi açısından avantajlıdır. Karaciğer nakil cerrahisinin farklı fazları arasında meydana gelen büyük hemodinamik değişimlerin serebral kan akımına etkilerinin olacağı bilinmektedir. Serebral otoregülasyon, serebral kan akışının yaklaşık 60-150 mmHg ortalama arter basıncı içinde nispeten sabit kaldığını tanımlar ancak karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda etkili bir serebral otoregülasyon yoktur. Yapılan çalışmalarla NIRS ile ölçülen bölgesel serebral oksijen saturasyonunun, otoregülasyonun izlenmesi için uygun klinik bir araç olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada karaciğer nakli alıcılarında cerrahinin farklı fazlarındaki hemodinamik değişimlerin intraoperatif serebral doku oksijenizasyonu (NIRS) üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Etik Kurulu onayı alındıktan sonra 18 – 65 yaş arası, elektif karaciğer nakli planlanan 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Rutin monitorizasyona ek olarak BIS, near-infrared spektroskopi (NIRS) ve pleth variable index (PVI), perfusion index (PI), oksijen rezerv index (ORI), SpHb monitörizasyonu yapıldı. Giriş verileri kaydedildi (Tgiriş). Tiyopental 5-8 mg/kg, fentanil 1-2 µg/kg, lidokain 1 mg/kg, veküronyum 0,1 mg/kg ile anestezi induksiyonu yapıldı, induksiyon sonu veriler (Tind) ve entübasyon sonrası veriler kaydedildi (Tent). İnvaziv arter monitorizasyonu sonrası, pulse contour analiz yöntemiyle kardiyak output, strok volüm, strok volüm varyasyon, dpmax monitorize edildi. Operasyon başladıktan sonra diseksiyon, anhepatik ve neohepatik fazlarında ölçümler tekrarlandı (Tdis, Tanh, Tneo).

Bulgular: Çalışmaya 50 hasta alındı. KAH giriş değeri ile KAHind, KAHent ve KAHdis değerleri arasında anlamlı fark yoktu. KAH giriş değeri, KAHanh ve KAHneo değerlerinden anlamlı düşüktü. OAB giriş değeri, OABdis, OABanh ve OABneo değerlerinden anlamlı yüksekti. OABdis, OABanh ve OABneo değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Anhepatik dönemde diğer dönemlere göre; CI, CPI, DpMax, DO₂, SVI, PI değerlerinde anlamlı düşüş, PPV, SPV SVV ve PVI değerlerinde ise anlamlı bir yükseliş görüldü. Saatlik ortalama noradrenalin kullanımı anhepatik dönemde daha yüksekti. Anhepatik dönemde giriş ve diğer fazlara göre, rSO₂ değerlerinde yaklaşık %14 düşüş görüldü (p<0,001) ve bu düşüş PI değeri ile 0,01 düzeyinde yüksek oranda korele idi. Anhepatik dönemde görülen rSO₂ değerlerindeki bu düşüş ile PVI, OAB, CPI ve SpO₂ değerleri arasında 0,05 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı, PPV, SPV, SVI, SVV, KAH, CI, DpMax, DO₂ ve SVRI değerleri arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Karaciğer nakli alıcılarında, cerrahinin farklı fazlarındaki hemodinamik değişimlerin serebral doku oksijenizasyonu üzerine etkisini araştırdığımız bu çalışmada, ortalama arter basınçlarında fazlar arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen,

beyin perfüzyonunun değişkenlik gösterdiğini saptadık. Anhepatik dönemde rSO₂ değeri %14'lük bir düşüş göstermiştir. Bu düşüş, takip ettiğimiz parametrelerden en fazla PI değeri ile korelasyon göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: NIRS, Karaciğer Transplantasyonu, Nabız Kontur Analizi



ABSTRACT

Intraoperative Cerebral Oxygenation Changes in Liver Transplant Recipients

Introduction and Purpose: NIRS (Near-infrared spectroscopy) is a noninvasive method that shows the adequacy of perfusion in the brain locally. NIRS is advantageous in that it can be applied in all age groups, is portable, and can be used together with other imaging methods. It is known that large hemodynamic changes occurring between different phases of liver transplant surgery will have effects on cerebral blood flow. Cerebral autoregulation describes that cerebral blood flow remains relatively constant within a mean arterial pressure of about 60-150 mmHg, but some patients with liver disease do not have effective cerebral autoregulation. In laboratory studies and clinical studies, they have found that regional cerebral oxygen saturation, as measured by NIRS, is a clinical tool suitable for cerebral blood flow for monitoring autoregulation.

The aim of this study is to study the effect of large hemodynamic changes in different phases of transplant surgery on cerebral oxygenation via NIRS and its correlation with hemodynamic parameters.

Equipment and method: In this study, after the approval of the Ethics Committee, 60 patients aged between 18 and 65 years, who were planned for elective liver transplantation, were included in the study. In addition to routine monitoring, BIS, near-infrared spectroscopy (NIRS) and pleth variable index (PVI), perfusion index (PI), oxygen reserve index (ORI), SpHb monitoring were performed. Input data saved (Tinput). Anesthesia was induced with thiopental 5-8 mg/kg, fentanyl 1-2 μ /kg, lidocaine 1 mg/kg, vecuronium 0.1 mg/kg, post-induction data (Tind) and post-intubation data were recorded (Tent). After invasive artery monitoring, cardiac output, stroke volume, stroke volume variation and dpmax were monitored by pulse contour analysis method. After the operation started, measurements were repeated in the dissection, anhepatic and neohepatic phases (Tdis, Tanh, Tneo).

Results: 50 patients were included in the study. There was no significant difference between HR entry value and HRInd, HRent and HRdis values. HR entry value was significantly lower than HR Hanh and HRneo values. OAB entry value was significantly higher than OABdis, OABanh and OABneo values. There was no significant difference between OABdis, OABanh and OABneo values. In the anhepatic period, compared to other periods; There was a significant decrease in CI, CPI, DpMax, DO₂, SVI, PI values, and a significant increase in PPV, SPV, SVV and PVI values. Hourly mean noradrenaline use was higher in the anhepatic period. In the anhepatic period, there was a 14% decrease in rSO₂ values compared to the entry and other phases ($p < 0.001$), and this decrease was highly correlated with the PI value at the level of 0.01. A significant correlation of 0.05 was found between this decrease in rSO₂ values observed in the anhepatic period and PVI, OAB, CPI and SpO₂ values, but no significant correlation was found between PPV, SPV, SVI, SVV, HR, CI, DpMax, DO₂ and SVRI values.

Conclusion: In this study, in which we investigated the effects of hemodynamic changes in different phases of surgery on cerebral tissue oxygenation in liver transplant recipients, we found that although there was no significant difference in mean arterial pressures between phases, brain perfusion varied. In the anhepatic period, the rSO₂ value decreased by 14%. This decrease was most correlated with the PI value among the parameters we followed.

Keywords: NIRS, Liver Transplantation, Pulse Contour Analysis



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BIS	: Bispektral İndeks
CO	: Kardiyak Output
CTP	: Child-Turcot Pugh
CVP	: Santral Venöz Basınç
CCO	: Sitokrom C Oksidaz
DSE	: Dobutamin Stres Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
GEDVI	: Global Diyastol Sonu Hacim İndeksi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HHb	: Deoksihemoglobin
LT	: Karaciğer Nakli
LVEDAI	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Alan İndeksi
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MELD	: Model of end Stage Disease
NIRS	: Near-İnfrared Spektroskopi
NO	: Nitrik Oksit
O2Hb	: Oksihemoglobin
OLT	: Ortotopik Karaciğer Nakli
ORI	: Oksijen Rezerv İndeks
PEEP	: Pozitif end-Ekspiratuar Basınç
PI	: Perfüzyon İndeks
PP	: Nabız Basıncı
PPV	: Nabız Basıncı Değişimi

PVI	: Pleth Variable İndeks
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aktivasyon Sistemi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SPECT	: Single- Photon Emission Computed Tomography
SPO2	: Periferik Oksijen Saturasyonu
SV	: Vuruş Hacmi
SVV	: Atım Hacmi Değişimi
SPV	: Sistolik Basınç Değişimi
TEE	: Transözefageal Ekokardiyografi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Sirotik Kardiyomiyopatide Tanısal Testler	7
Tablo 2.2. Hemodinamik değişkenler ve monitörizasyon	20
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri (Yaş, Cinsiyet, Boy ve VA)	29
Tablo 4.2. Preop PAB, EF, Hb değeri ve Meld skorları	29
Tablo 4.3. Arter dalga analizi yöntemi ile ölçülen parametreler: CI, CPI, DPMax, DO ₂ , SVRI, PPV, SPV, SVI, SVV	30
Tablo 4.4. Masimo monitorizasyon platformu ile ölçülen parametreler: PVI, PI, SpHb, SolrSO ₂ , SağrSO ₂	30
Tablo 4.5. Anhepatik dönemde, serebral oksimetri değerlerinde görülen değişim ile PVI, OAB, CPI, SpO ₂ , PI, PPV, SPV, SVI, SVV, KAH, CI, DpMax, DO ₂ ve SVRI değerlerinde görülen değişimler arasındaki korelasyon	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. SSS: santral sinir sistemi, NO: nitrik oksit, CO: karbon monoksit, TNF-a: tümör nekrozis faktör alfa	7
Şekil 2.2. MELD skoru	11
Şekil 2.3. Frank-Starling Eğrisi	18
Şekil 2.4. Fonksiyonel hemodinamik değerlendirme	19
Şekil 2.5. EKG ve arteryel dalga formu	21
Şekil 2.6. Masimo oksijen absorption ve dalga boyu grafiği	26
Şekil 2.7. Masimo çalışma prensibi	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

NIRS, derinin altındaki derin dokuların kan akımı ve metabolik durumunun dolaylı bir ölçüsü olan hemoglobinin bölgesel oksijenasyonunun (rSO₂) non-invaziv, gerçek zamanlı, sürekli olarak izlenmesine olanak tanır (1). Nabız oksimetresinin aksine, serebral oksijenasyonun NIRS ölçümü arteriyel ve venöz kan arasında ayırım yapmaz. Kafatasındaki kanın çoğu venöz kan olduğundan, serebral oksimetre, talebe karşı nispi oksijen sunumunu gösterir.

Karaciğer transplantasyonu (KT) sırasında hastalarda operasyonun diseksiyon fazı sırasındaki kanamaya bağlı olarak merkezi kan hacminde sınırlı azalma veya anhepatik fazda klemplenmiş alt kaval akım nedeniyle kan basıncında potansiyel anlamlı azalma ve greft perfüzyonu sırasında kan basıncının azalması belirgindir. Hastalar ameliyata alınmadan önce bile, karaciğer hastalığı serebral otonöregülasyonu ve kan beyin bariyerini bozabilir. Bu nedenle iskemik veya hiperemik beyin hasarı gelişebilir ve hatta bu durum ölüme yol açabilir (2). Transplantasyonun anhepatik fazında, inferior kaval venin klemplenmesiyle kalbe yetersiz venöz dönüş, CO'yu %50'ye kadar azaltır ve beyin de dahil olmak üzere hayati organlarda perfüzyonun bozulmasına neden olabilir (3). Anestezi sırasında ortalama kan basıncı, beyin kan akımının korunup korunmadığını gösteren tek dolaylı ölçümdür. Beyin kan akımı, serebral otonöregülasyon tarafından nispeten stabil tutulur ve yalnızca ortalama kan basıncı, serebral otonöregülasyonun alt sınırını aşarsa beyin kan akımının azaldığı kabul edilir. Aksine merkezi kan hacmi korunmuşsa, düşük kan basıncı ile serebral otonöregülasyon bozulmamış olabilir (4). Bozulmuş otonöregülasyon, hipotansiyon veya yüksek tansiyonlu hiperemik ensefalopati sırasında beyni iskemik hasara yatkın hale getirebilir. Tersine, kan basıncını otonöregülatur aralık içinde olacak şekilde optimize etmek, travmatik beyin hasarı olan hastalarda daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir (5).

NIRS'ın yeterli serebral perfüzyonu belirleme yeteneği çalışmalarda gösterilmiştir. Bilirubin düzeyi çok yüksek olan hastalar haricinde, karaciğer transplantasyonu yapılan çoğu hasta için serebral otonöregülasyonu saptar. NIRS ile elde edilen değerler, değişken bir alt sınırla korunur. Bazı hastalarda en düşük ortalama kan basıncı 42 mmHg'de sabit tutulabilirken, bazı hastalarda 90 mmHg'da azalma

göstermiştir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda operasyon boyunca serebral oksijenizasyon izlenmesi önerilmiştir (4).

Bu çalışmada karaciğer nakli alıcılarında cerrahinin farklı fazlarındaki hemodinamik değişimlerin intraoperatif serebral doku oksijenizasyonu (NIRS) üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Son Evre Karaciğer Hastalığının Patofizyolojisi

Fibrozis, hasara uğramış dokunun bağ dokuya dönüşmesidir. Hepatositlerde genellikle virüs ya da bağışıklık sisteminin tetiklediği yollarla fibrozis başlamış olur. Açığa çıkan apoptotik cisimler bir çok faktörü uyararak, miyofibroblast dönüşümüne neden olur. Kupffer hücreleri de ROS ve NO oluşumuna neden olur. Miyofibroblastlar T hücreleri aktive ederler, kollajen oluşumuna neden olarak ekstrasellüler matriksi yaparlar. Matriks metalloproteazlar ve inhibitörlerin arasındaki denge önemlidir ve bağ dokuya dönüşümü etkiler (6).

Karaciğerde inflamasyon, fibrozis nedeniyle siroza ilerlediğinde damarsal yapılarda da değişiklikler meydana gelir. Madde transportunun gerçekleştiği yapılar olan sinüzoidler ve hepatositler arasındaki iletişim bozulur, *arteria hepatica* ve *vena porta* 'dan gelen kan, karaciğer venleri yoluyla direkt dolaşıma yönlendirilir. Siroz geliştiğinde Disse aralığı'ndaki epitelyal gözenekler kaybolur. Buna "sinüzoidal kapillerizasyon" denilir (7).

Sirozun 3 önemli klinik sonucu vardır:

1. Hepatosellüler kanser gelişme riski
2. Portal Hipertansiyon
3. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma

Portal hipertansiyon, karaciğer içinde, sistemik olarak ve portosistemik kollaterallerde değişikliklere neden olabilir. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon, karaciğer içindeki basıncın artması ve kollateral yapıda çoğalmaya yol açar. Portal hipertansiyona neden olan en önemli vazodilatatör ajan NO, en önemli vazokonstriktif ajanlar endotelin-1 ve prostaglandinlerdir. Bu ajanlar arası dengenin, vazokonstriktörler lehine bozulması sonucu karaciğer içindeki basınç artar (8, 9).

Portal hipertansiyonun sonucu olarak, barsaklardaki damarlarda vazodilatasyon, böbreklerde perfüzyon bozukluğu, su ve tuz tutulumu, kardiyak output artar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar bu damarsal değişikliklerin geri dönüşümlü olabileceğini göstermiştir (6).

2.2. Son Evre Karaciğer Hastalığının Sistemlere Etkisi

2.2.1. Santral Sinir Sistemi

Akut karaciğer yetmezliği olan hastaların büyük kısmında kafaiçi basıncında artış ve beyin ödemi görülür. Kronik karaciğer hastalığındaki ensefalopatinin oluşumu da benzer mekanizmalar yoluyla. Karaciğerin metabolitleri temizleme fonksiyonu bozulduğu için, başta amonyak olmak üzere bazı nörotoksik maddeler atılamaz. Proteinler ve nükleik asitlerin vücutta yıkılması sonucu amonyak meydana gelir. Amonyak zararlı bir bileşik olduğu için çeşitli mekanizmalarla üre ve glutamine çevrilmek zorundadır (10). Bu mekanizmalar karaciğerde gerçekleşir ancak reaksiyonları katalizleyen enzimler beyinde bulunmamaktadır. Beyinde bulunan glutamin sentetaz, glutamat ve amonyaktan glutamin oluşumunu sağlar. Akut durumda bu yararlıdır, amonyak miktarı azaltılmış olur. Ancak glutamin miktarının artışı osmotik değişiklikler yoluyla beyin ödeme neden olur. Kronik durumlarda beyin ödemi görülmeyebilir (11).

Manyetik rezonans spektroskopisi yoluyla, düşük dereceli beyin ödeminin hücresel eşdeğeri olan glial şişmeyi önlemek için karşı düzenleyici mekanizmaların her zaman yeterli olmadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda, kan yıkım ürünleri hemin ve protoporfirin IX GABA reseptörlerinin güçlü aktivatörleri oldukları için hepatik ensefalopatiye katkıda bulunan olası endojen benzodiazepinler olarak önerilmiştir (12). Hepatik ensefalopatinin akut yönetimi, aspirasyonu önlemek, oksijenasyonu sürdürmek ve hiperkarbiyi önlemek için hava yolunun korunması için erken entübasyondan oluşur. Hafif hipokapni ve hafif hipotermi nöroproteksiyon için yardımcı olabilir.

Serebral ödemli hastalarda, kafa içi basınç izleme sistemi yerleştirilerek kafa içi basınç artışı yönetilebilir. Yaygın endikasyonlar papil ödem, beyin şişmesi, kardiyovasküler instabilite ve yüksek amonyak seviyeleridir. Akut karaciğer yetmezliği ile ilişkili koagülopati, hastaların invaziv kafa içi basınç monitörlerinin yerleştirilmesinden kaynaklanan kafa içi kanama riskini artırır. Kan ürünlerinin, faktör konsantrelerinin veya rekombinant aktive faktör VII'nin uygulanması bu riski azaltabilir (13, 14). Bazı merkezler, karaciğer transplantasyonuna köprü olarak yapay karaciğer destek sistemleri kullanır. Asidoz, hiperkalemi, aşırı hacim yüklenmesi ve yüksek amonyak ve laktat düzeylerini tedavi etmek için renal replasman tedavisi gerekli olabilir (15, 16).

Hepatik ensefalopatinin sınıflandırılması:

- Henüz zarar görmemiş

Belirti veya semptom yok

Normal psikometrik veya nöropsikolojik testler

- Grade 0 ila 1

Ayrıca minimal veya konvertibl hepatik ensefalopati olarak da bilinir

Dikkat süresinde, farkındalıkta, uyku ritminde değişiklikte belirgin klinik semptomlar yok

Anormal psikometrik veya nöropsikolojik testler

- Grade 2

Belirgin kişilik değişikliği, uygunsuz davranış, asterixia, dispraksi, oryantasyon bozukluğu, letarji

Objektif olarak zamana yönelim bozukluğu

- Grade 3

Somnolans, büyük oryantasyon bozukluğu, tuhaf davranış

Objektif olarak zamana ve mekana yönelimi

- Grade 4

Koma (15)

2.2.2. Kardiyovasküler Sistem

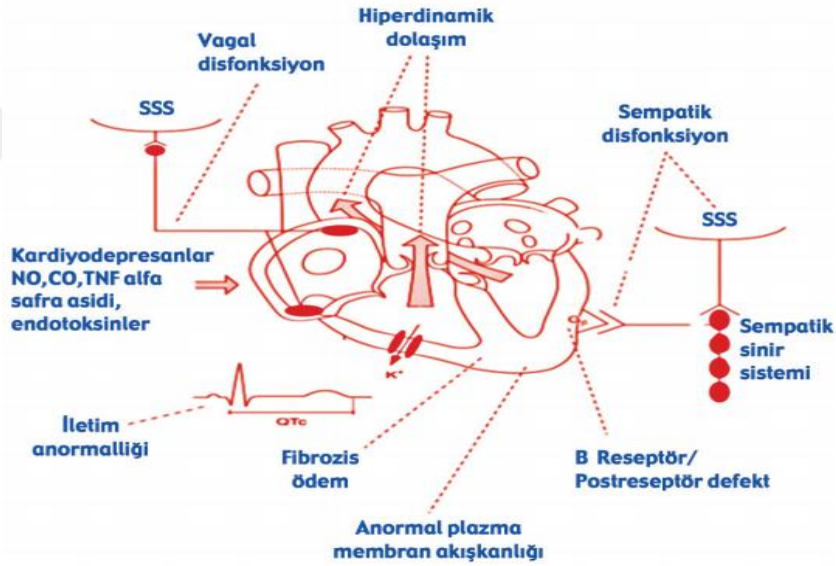
Son dönem karaciğer hastalığı olan hastaların %70 kadarında artmış kalp debisi ve arteriolar vazodilatasyon ile karakterize hiperdinamik bir durum gelişir (17). Bu durum vazoaktif metabolitler nedeniyledir. Kan basıncında, sistemik vasküler dirençte azalma ve kalp debisinde artma meydana gelir (18). Sirotik hayvanlarda yapılan yakın tarihli bir çalışma, kannabinoidlerin son dönem karaciğer hastalığının karakteristik hemodinamik değişikliklerine önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda total hepatektomi sonrası görülen klinik iyileşme, nekrotik karaciğerden salınan toksik maddelerin olaya dahil olabileceğini

düşündürmektedir. Nitrik oksit ve guanozin 3',5'-siklik monofosfat (cGMP) araçları olarak dahil edilmiştir (19, 20).

Alkole bağlı karaciğer yetmezliği ve karaciğerde demir birikimiyle karakterize hemakromatozis hastalığında kardiyomiyopati görülebilir. Kardiyomiyopatiyi tespit etmek zordur ve karaciğer hastalığı konusunda deneyimsiz klinisyenler, hastaların kalp fonksiyonları ciddi şekilde zayıfladığında bile bu durumu eğitimli bir sporcunun kalp fonksiyonu gibi değerlendirebilir (21). Sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik değişikliklerle karakterize kardiyomiyopati, karaciğer sirozu olan tüm hastalarda bir dereceye kadar mevcut olabilir (22–24). Başlangıçta β -adrenerjik reseptör agonistlerine künt bir yanıt olarak ortaya çıkar, bu nedenle geleneksel dozlarda vazopresör tedavisi etkili olmayabilir. Kardiyomiyopati fizyolojik veya farmakolojik strese bozulmuş kontraktıl yanıt, bozulmuş sol ventrikül gevşemesi ve uzamış QT aralığı ile elektrofizyolojik anormallikler olarak tanımlanır (22, 25). Erken başlangıçlı bir atriyal fibrilasyon yaygın olarak görülür (26). Hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon en iyi ekokardiyografi kullanılarak değerlendirilir, ancak karaciğer sirozu olan hastada hiperdinamik dolaşım ekokardiyografik incelemeyi zorlaştırabilir. Daha önce tanı konmamış kardiyomiyopati, yüksek dolum basınçlarının varlığında düşük kardiyak debiyi gösteren invaziv monitörizasyon ile KT sırasında ortaya çıkabilir. TEE, son değerlendirmeden bu yana gelişmiş olabilecek kardiyomiyopatiyi değerlendirmeye yardımcı olabilir. Kardiyak yetmezlik, transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirilmesi veya karaciğer transplantasyonunu takip eden artmış kalp debisi nedeniyle kötüleşebilir. Diyastolik disfonksiyon varlığı, sirozlu hastalarda artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (27, 28). Kardiyomiyopati hastalar ayrıca transplantasyon sırasında greft reddi veya ölüm riski altındadır (29, 30). Fizyolojik değişikliklerin tersine dönmesi 6 aya kadar sürebilmesine rağmen, başarılı transplantasyon kardiyomiyopatinin etkilerini tersine çevirebilir(31).

Tablo 2.1. Sirotik Kardiyomyopatiye Tanısal Testler

METOD	BULGULAR
Elektrokardiyogram	Uzamiş QT intervali
Egzersiz testi	Azalmış egzersiz toleransı
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Aerobik kapasitede (pik VO ₂) veya ventilasyon verimliliğinde (VE/VCO ₂ veya OUES) değişiklik
6 Dakikalık Yürüyüş Testi	Azalmış Tolerans
EKO	Sistolik disfonksiyon (LVEF <%55) Diyastolik disfonksiyon Sol ventrikül hipertrofisi Diyastolik disfonksiyon (ortalama E/E0 indeksi >10)
Egzersiz ve Dobutamin Stres Testi	Azalmış Kontraktilite Rezervi
MR	Sistolik disfonksiyon (LVEF <%55) Diyastolik disfonksiyon (tepe dolum hızı) Sol ventrikül hipertrofisi
BNP/NT-proBNP	Yüksek Değerler



Şekil 2.1. SSS: santral sinir sistemi, NO: nitrik oksit, CO: karbon monoksit, TNF-a: tümör nekrozis faktör alfa.(32)

Yine sirozlu hastaların hepsinde elektrolit anomalileri nedeniyle aritmi görülme durumu söz konusu olabilir. İleri yaş siroz hastalarında koroner arter hastalığı görülme insidansı yüksektir ve bu durum nakilden sonraki mortalite ve morbiditeyi etkileyecektir (10). Dobutamin stres echo (DSE) tercih edilen preoperatif tarama çalışmasıdır çünkü miyokardiyal oksijen kaynağının yeterliliğini, kapak fonksiyonunu ve intrapulmoner

şant veya portopulmoner hipertansiyon varlığını değerlendirir (33). Bu testin %92-97 negatif prediktif değeri vardır. Negatif bir DSE, ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) için iyi prognoz göstergesidir, perioperatif kardiyak olay olasılığının düşük olacağını gösterir (34, 35). Koroner arter hastalığının varlığı transplantasyon sırasında yüksek mortalite ve morbidite (sırasıyla %50 ve %81) ile ilişkilidir ve bu durum çoğu merkezde DSE taramasını erişkin transplant adayları için rutin bir preoperatif test haline getirmiştir (36). Hem karaciğeri hem de kalbi etkileyen hastalıklar arasında alkolik hastalık, amiloid hastalığı, obezite ve hemosideroz bulunur. Ailesel amiloid hastalığı olan hastalarda olduğu gibi, tek organ nakli riski yüksekse, kombine kalp nakli ve karaciğer nakli düşünülebilir (37).

2.2.3. Pulmoner Sistem

Karaciğer hastalıklarında pulmoner sistemde de bazı değişiklikler meydana gelir. Bunlar intrapulmoner şant, ventilasyon-perfüzyon anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve biriken asit ve plevral efüzyona sekonder gelişen restriktif akciğer hastalıklarıdır. Hepatopulmoner sendromda damarlarda vazodilatasyon vardır ve asit olmasa bile oksijen değerlerinde düşüklük görülebilir. Karaciğer nakli sonrası düzelebildiği gösterilmiştir (10).

Hepatopulmoner sendromda FiO_2 yaklaşık %20 iken PAO_2-PaO_2 gradiyenti >20 mmHg veya $PaO_2 < 70$ mmHg'dır. Portopulmoner hipertansiyonda:

- 1) Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 25 mmHg 'dan yüksek,
- 2) Pulmoner vasküler direnç (PVR) $120 \text{ dyn.sn.cm}^{-5}$ 'dan yüksek,
- 3) Portal hipertansiyon zemininde PAOB 15 mmHg'dan düşüktür.

Pulmoner arteriyel basıncın yüksek olması karaciğer nakli için engel değildir (38).

2.2.4. Renal Sistem

Preoperatif dönemde hastanın böbrekle ilgili anormal değerlerini saptamak, intraoperatif dönemki asit-baz bozukluklarına ve volüm açıklarına dikkatli yaklaşabilmek açısından değerlidir. Daha önceden tanısı konulmuş bir böbrek rahatsızlığı olmayan hastanın, kronik karaciğer hastalığı nedeniyle hipovolemi, proteinüri ve hipoperfüzyon zemininden renal bir bozukluk gelişmesi durumuna hepatorenal sendrom denir.

Hipoperfüzyon nedeniyle RAAS aktive olur, vazopressin salınımı artar ve su tutulumu olur. Buna bağlı dilüsyonel hiponatremi gelişir. Böbrek damarlarında şiddetli vazokonstriksiyon nedeniyle GFR azalır. Afferent arteriyolü kasan endotelin ve efferent arteriyolü gevşeten NO nedeniyle GFR iyice azalır (10).

Hepatorenal sendrom 2 tiptir:

1. TİP-1 HRS: 2 hafta içinde Cre değerinin 2.5 mg/dl'nin üzerine çıkması veya GFR değerinin %50 azalarak 20 mg/dk'nın altına düşmesi durumu söz konusudur. En kötü seyirli formudur. Büyük cerrahi operasyon geçirilmesi, alkole bağlı hepatit ve ensefalopati gelişimi gibi stres yaratan durumlarda tetikleyici olabilir. TİP-1 HRS geliştikten sonra ortalama yaşam süresi 8-10 haftadır.
2. TİP-2 HRS: Böbrek değerlerinde tedrici bir düşme söz konusudur. TİP-2 HRS geliştikten sonra ortalama yaşam süresi 6 aydır.

Hepatorenal sendrom, son evre karaciğer hastalığı komplikasyonları arasında en kötü prognozlu olandır (38).

2.2.5. Gastrointestinal Sistem

Son evre karaciğer hastalığında portal hipertansiyon ve buna bağlı olarak özefagus varisleri ve asit sık olarak görülür. Gastrik boşalma hızı azalır ve karaciğerde metabolize olan ilaçlar için ilaç metabolizması etkilenir. Ciddi asiti olan hastalara operasyon öncesi parasentez yapmak ve bu esnada albumin replase etmenin mortalite üzerine olumlu etkileri vardır (10).

2.2.6. Hematolojik Sistem

Siroz hastalarında kronik hastalığa bağlı olarak kronik hastalık anemisi ve kanama bozuklukları sık görülür. Von Willebrand Faktör haricinde bütün koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenmektedir. Dolayısıyla karaciğer fonksiyon bozukluklarında pıhtılaşma faktör defektleri, K vitamin sentezinde eksiklikler, dissemine intravasküler koagülasyon ve hiperfibrinoliz görülme durumu olasıdır (10).

Faktör 2, 5, 7, 9, 10 ve protein C, protein S, antitrombin-3 düzeyleri kronik karaciğer hastalıklarında azalmıştır (39).

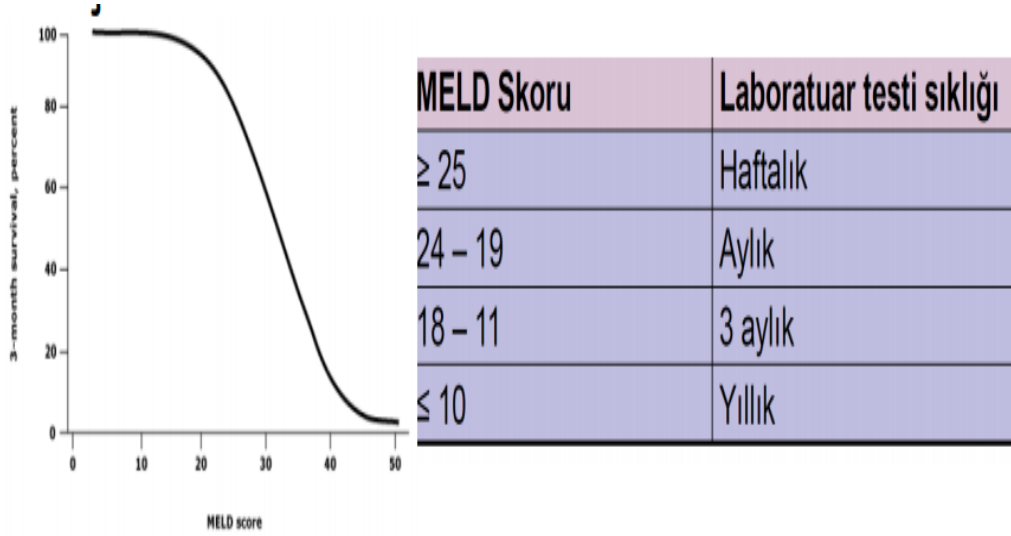
Dalakta yıkım artışı nedeniyle trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları ve fibrinolitik sisteme ait bozukluklar görülür. Portal ven trombozunda olduğu gibi hiperkoagülabilitate durumları da ortaya çıkabilir. Koagülasyon testleri içinde uzamış PT(protrombin zamanı), hastalığın şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (40).

2.3. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer nakli, son evre karaciğer hastalığında uygulanan son ve tek tedavi seçeneğidir. 1967 yılında Starzl tarafından ilk başarılı karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir (41). Karaciğer nakli uygulanmış hastalarda 1 yıllık yaşam şansı %94, 3 yıllık yaşam şansı %84, 5 yıllık yaşam şansı %76 olarak kaydedilmiştir (42). Karaciğer nakli uygulanmadığı takdirde ciddi komplikasyonlar geliştikten sonra yaşam şansı 5 yıl için %50'dir. İmmünespresif tedavilerin geliştirilmesi sonucu 1 yıllık sağ kalım oranları ciddi artış göstermiştir (10).

2.4. Uygun Hastaların Belirlenmesi

Hastaların karaciğer transplantasyonu için uygun olup olmadığını belirlemek dikkatli ve ayrıntılı bir inceleme gerektirir. Karaciğer hastalıklarının çoğunun tedavisinde nakil kullanılmayacaktır (43). Nakil kararı verirken hastaların prognozunu belirlemek önemlidir. Bunun için 2 farklı skora sistemi kullanılmaktadır: "Child-Turcotte-Pugh (CTP)" sınıflaması ve "Model of End Stage Liver Disease (MELD). CTP değeri >10 olduğunda Child-C, 7-9 arası Child B, 5-6 Child-A olarak değerlendirilir. 5 yıllık yaşam şansları sırasıyla Child C 'de %0, Child B'de %80, Child A'da %90'dır (44). MELD skoru elde edilirken INR, bilirubin ve kreatinin değerleri kullanılır. Kadavradan transplantasyon gerçekleştirilebilmesi için elde edilen değerlerin 10 ve üzeri olması gerekir (45). Hepatosellüler kanser, ailesel amiloidoz, hepatopulmoner sendrom, primer oksalüri hastalıklarında MELD skoru değerleri hesaplanandan daha yüksektir. 16 yaş altı çocuklarda Match MELD uygulanır ve mümkünse hastalarda 3 ay içinde organ nakli gerçekleştirilir. Hastaların MELD skoru aynı ise organ; bekleme listesinde daha uzun süre yer alan hastaya verilir (46). MELD skoruna göre değerlendirilen hastalar 6 ila 40 arasında bir puan alırlar (47).



Şekil 2.2. MELD skoru

2.4.1. Karaciğer Nakil Endikasyonları

Akut Karaciğer Yetmezliği

Hepatit A

Asetaminofen

Otoimmün hepatit

Hepatit B

Hepatit C

Kriptojenik

İlaçlar

Hepatit D

Wilson hastalığı

Budd-Chiari sendromu

Yağlı infiltrasyon-(gebeliğin akut yağlı karaciğeri)

Reye sendromu

Kronik Karaciğer Hastalığından Kaynaklanan Siroz

Kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu

Kronik hepatit C virüsü enfeksiyonu

Alkole bağlı karaciğer hastalığı

Otoimmün hepatit

Kriptojenik karaciğer hastalığı

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı

Karaciğerin Malign Hastalıkları

Hepatosellüler karsinom

Karsinoid tümör

Adacık hücre tümörü

Epiteloid hemanjiyoendotelyoma

Kolanjiokarsinom

Metabolik Karaciğer Hastalıkları

Wilson hastalığı

Kalıtsal hemokromatoz

Alfa-1 antitripsin eksikliği

Glikojen depo hastalığı

Kistik fibroz

Glikojen depo hastalığı I ve IV

Crigler-Najjar sendromu

Galaktozemi

Tip 1 hiperoksalüri

Ailesel homozigot hiperkolesterolemi

Hemofili A ve B

Karaciğerin Damarsal Hastalıkları

Budd-Chiari sendromu

Veno-okluziv hastalık

Kolestatik Karaciğer Hastalıkları

Primer biliyer siroz

Primer sklerozan kolanjit

Sekonder biliyer siroz

Biliyer atrezi

Alagille sendromu

Byler hastalığı

Diğer

Erişkin polikistik karaciğer hastalığı

Nodüler rejeneratif hiperplazi

Caroli hastalığı

Şiddetli graft-versus-host hastalığı

Amiloidoz

Sarkoidoz

Hepatik travma

İnatçı asit

Diüretik dirençli

TIPS işlemine yanıtızsızlık

Hepatopulmoner Sendrom

Şant fraksiyonu >%8,

Pulmoner vasküler dilatasyon

Kronik hepatik ensefalopati

Kalıcı ve inatçı kaşıntı (48)

2.5. Karaciğer Nakil Hastalarında Anestezi Yönetimi

2.5.1. Preoperatif Değerlendirme

Siroz hastalarında, karaciğer fonksiyonlarının bozulması birden fazla sistemi etkilediği için, ameliyat öncesi hastaların risk değerlendirmesi iyi yapılmalıdır. Operasyon sırasında büyük damarların klemplenmesi, nakil hastalarının kan kaybı riskinin yükselmesi, yeni karaciğerin tekrar kanlanması gibi durumlar hastaların hemodinamisini ciddi etkileyen olaylardır. Bu nedenle ek rahatsızlıkları bulunan hastaların, ameliyat sonrası nekahat dönemi uzamaktadır. Karaciğer verici sayısının kısıtlı olması nedeniyle, hastalar preoperatif olarak birçok branştan hekim tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Hastalardan istenen rutin tetkikler hemogram, özellikle BUN, Cre, glikoz, elektrolitler, albumin, AST/ALT'i içeren biyokimya parametreleri, PTT, aPTT, INR'yi içeren koagülasyon testleri, hepatit markerlarını içeren virolojik tarama, kan grubu ve antikor tarama testleri, EKG, PAAC grafisi, EKO, solunumsal bir rahatsızlık varsa solunum fonksiyon testleridir (42).

Bradikardisi olan siroz hastalarında, koroner arter hastalığı araştırılmalıdır (49). Koroner anjiyografi genellikle tercih edilen uygulama olsa da, bu hastaların dobutamin stres testi ya da SPECT(single-photon emission computed tomography) ile değerlendirilmeleri önerilir (42).

50 yaşından büyük, soygeçmişinde ya da özgeçmişinde kardiyak öykü bulunan, hipertansiyon ya da diyabeti bulunan, kolesterol değerleri yüksek olan, sigara içicisi ve obez hastalardan risk faktörlerinden 2 veya daha fazlasına sahip olanlar dobutamin stres EKO ile değerlendirilmelidir (49). Hepatopulmoner sendromda pulmoner arter basınçları yüksek olabilir. PAB 35 mmHg'dan düşük olması hafif, 35-45 aralığında orta, 45 mmHg'dan büyük olması yüksek kabul edilir (50). Ciddi pulmoner hipertansiyon nakil için göreceli bir kontrendikasyondur. Bu hastalar nakil öncesi prostanoidler, fosfodiesteraz inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri gibi vazodilatatörlerle tedavi edilmelidir. PAB değeri 35 mmHg'nın altına, pulmoner vasküler rezistans 400 dyn/s/cm altına düşürülmelidir. PAB değeri çok yüksekse pulmoner arter kateteri takılmalıdır (51).

Ameliyat öncesi dönemde oksijen verilmesini gerektiren plevral sıvı gözlenmişse, bu sıvının boşaltılması gerekir ve intraoperatif dönemde PEEP

kullanılarak uygun ve yeterli oksijenlenme sağlanmalıdır. Hastanın postasyum değeri 5,5'tan yüksekse ve böbrek değerlerinde bozulma varsa, ameliyat öncesi dönemde diyaliz düşünülmelidir (52).

2.5.2. Karaciğer Nakil Safhaları

1. DİSEKSİYON FAZI: Operasyon başlangıcından *vena cava hepatica inferior*, *arteria hepatica*, *vena porta* gibi yapıların anatomik olarak gösterilmesi ve daha sonra klemplenmesi ile sona erer. Bu fazda asit varsa boşaltılmış olur, damarsal yapılar ve safra yolları ortaya çıkarılır ve karaciğer serbestleştirilir. Asit drenajı büyük miktarda sıvı kaymalarına neden olabilir. Bu durum kolloid sıvılarla (%5 albumin) tedavi edilir. Bu fazda daha önceki operasyonlara bağlı olarak yapışıklıklar ve kanama görülebilir, bu nedenle uygun kan hazırlığı mutlaka bulunmalıdır. İnsizyondan sonra görülen asit drenajı tansiyon düşüklüğüne neden olabilir. Hipokalsemi ve hipomagnezemiye karşı dikkatli olunmalı ve uygun replasmanı yapılmalıdır (10).
2. ANHEPATİK FAZ: Karaciğere giren damarlardaki kan akımının sonlanması ile başlar, yeni karaciğerin tekrar kanlanması ile son bulur. Bu fazda *vena cava inferior* klemplendiği için ciddi hemodinamik etkilenme meydana gelir (10). Hemodinamik dalgalanmaları önlemek adına, bu faz öncesinde yeterli sıvı ve uygun kan replasmanı yapılmalıdır. Fazla miktarda yapılan sıvı replasmanları klempler açıldıktan sonra, sıvı yükü nedeniyle sıkıntı yaratabilir (53). Venovenöz by-pass kullanılarak kanın *vena cava inferior*'u by-pass ederek *vena cava superiora* geçmesi sağlanır. Böylece hemodinamik parametreler daha az etkilenir ama kanama, pıhtı oluşumu, sinir yaralanması gibi yan etkiler söz konusudur (54). Anhepatik fazda hasta karaciğerin devre dışı kalmasıyla laktat başta olmak üzere bazı metabolitler birikir ve asidoz meydana gelir. Hatta bu faz biterken klempler açılıp yeni karaciğerin kanlanmasından sonra bu durum daha da kötüleşebilir (55).
3. NEOHEPATİK FAZ: *Vena porta* ve *vena cava* anastomozlarının bitmesiyle başlayıp hastanın uyandırılması veya ameliyat salonundan yoğunbakıma taşınmasıyla sonlanır (10). Bu fazda anastomozlar tamamlanır ve karaciğer kanlanmaya başlar. Reperfüze olan karaciğerden salınan metabolit ve

kimyasal bileşenler nedeniyle ciddi hipotansiyon, aritmi ve hatta arrest meydana gelebilir. Bu aşamada aşırı sıvı yükünden kaynaklı yeni karaciğerin venöz konjesyonundan sakınmak gerekir. Safra üretimi, greftin rengi yeni karaciğerin fonksiyonlarını değerlendirmek açısından önemlidir. Yeni karaciğer, transplante edilmeden önce buz kalıbında bekletildiği için, tranplantasyondan sonra ciddi hipotermi riski vardır. Reperfüzyon sonrası bir çok merkez immunsupresif uygulaması yapar. Hastaların entübe veya ekstübe şekilde ayrılacağına, bu fazda karar verilir (56).

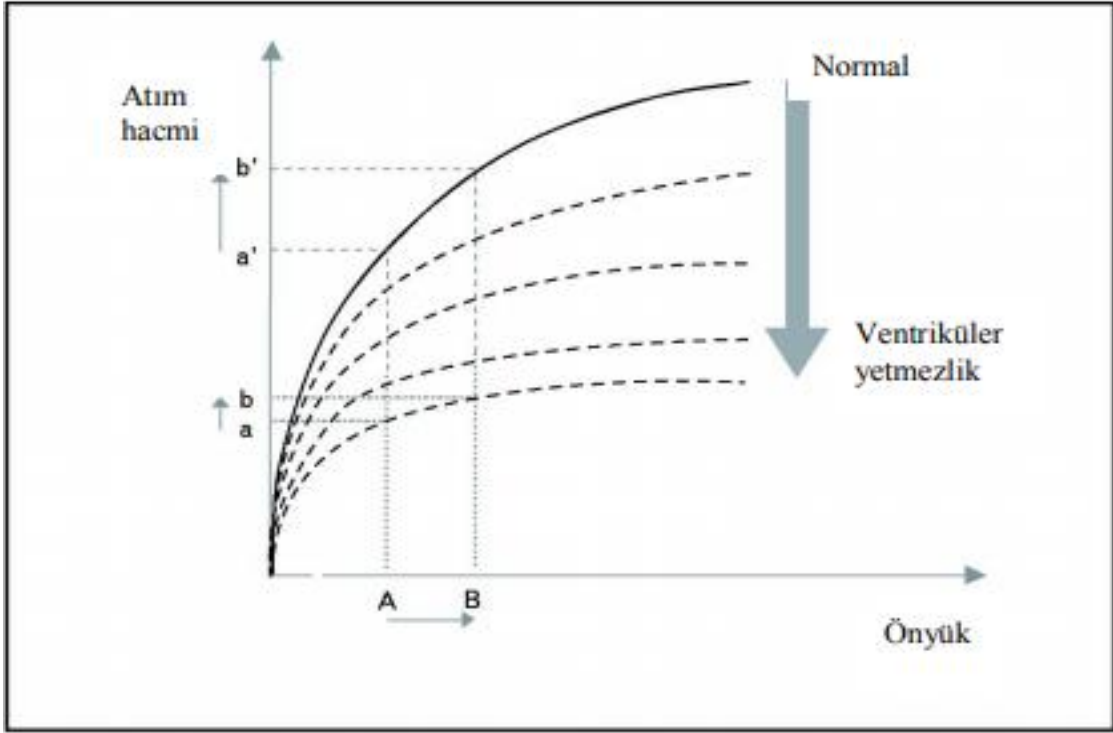
2.5.3. Karaciğer Transplantasyonunda Anestezi

Hastanın ensefalopatiye bağlı bilinç durumu değerlendirilmelidir. Eğer bilinç durumunda bir bozukluk söz konusu ise premedikasyon uygulanmamalıdır. Yine bu hastalarda kanama bozuklukları sık görülebileceğinden intramuskuler enjeksiyon yapılmamalıdır (57). Kadavradan nakil yapılacak hastalar, evden acil olarak hastaneye çağrıldıkları için, bu hastaların genel anestezi için açlık süreleri dolmamış olabilir. Bu nedenle operasyon öncesi PPI ya da metoklopramid verilmeli, hızlı-seri induksiyon yapılmalıdır. Hastaların yeterli sayıda ve uygun büyüklükte venöz damar yolu erişimi ve santral venöz kateteri bulunmalıdır. Hızlı kan transfüzyonu için uygun damar yolu ve kanı ısıtmak için gerekli ekipman olmalıdır. Anestezik girişim ve cerrahi süresi boyunca hastaların ısı kaybı olmamasına dikkat edilmeli, ısıtıcı battaniyeler kullanılmalıdır. Nazogastrik sonda ve ısı probu takılırken özefageal varis kanamasına neden olunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İntraarteryel basınç monitörizasyonu için arteryel kanülasyon gerekir (58). İndüksiyondan sonra idame için daha önceleri izofluran kullanılsa da, karaciğerden sınırlı metabolizasyonu ve hızlı derlenme sağlaması nedeniyle desfluran da tercih edilmektedir (59). Nitroz oksit barsaklarda distansiyon yapması nedeniyle tercih edilmemektedir. Ameliyat sırasında analjezik olarak remifentanil infüzyonu kullanılabilir (60). Atraküryum ve cis-atraküryum kanda metabolize olduğu için tercih edilebilir (61).

2.6. Hemodinamik Monitörizasyon Önyük ve Sıvı Dengesi

Kalp-damar sisteminin doğru işleyişi için bazı parametrelere bakılır. Bunlar: damar içi sıvı durumu, inotropi, kronotropi ve vazoaktivitedir (62). İntravasküler hacmin değerlendirilmesi klinik tıptaki en zor görevlerden biridir. Bu değerlendirme genellikle hastanın cilt turgoru, kan basıncı, nabız hızı, idrar çıkışı, göğüs muayenesi ve

göğüs radyografisi gözden geçirilerek yapılır. Ancak bu klinik belirtiler, herkesin bildiği gibi güvenilir değildir. Benzer şekilde, santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner arter oklüzyon basıncı, sıvı kan basıncına hemodinamik yanıtı zayıf bir şekilde tahmin eder (63–66). Son yıllarda klinisyenler, ekokardiyografi ile ölçülen alt vena kava çapı ve sol ventrikül diyastol sonu alan indeksi (LVEDAI), modifiye pulmoner arter kateteri ile ölçülen sağ ventrikül diyastol sonu hacim indeksi, transpulmoner termodilüsyon ile belirlenen global diyastol sonu hacim indeksi (GEDVI) gibi bazı parametreler üzerinde çalışmışlardır (67–71). Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, volüm genişletilmesi genellikle ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilir (72). Bununla birlikte, klinik çalışmalar, stabil olmayan kritik hastaların yalnızca yaklaşık %50'sinin sıvı yüklemesine gerçekten yanıt vereceğini bir çok kez göstermiştir (63, 65). Ayrıca, son veriler hastanın kümülatif sıvı dengesinin yanı sıra sıvı yönetimi için kullanılan stratejinin de sonucu etkileyebileceğini öne sürdü. Temelde hastaya sıvı yüklemesi yapmanın tek nedeni atım hacmini (SV) ve kalp debisini (CO) artırmaktır (73–77). Bu, hastanın Frank-Starling eğrisinin yükselen kısmında olduğunu ve “kabul edilebilir” CO'ya sahip olduğunu varsayar. Sol ventrikül Frank-Starling eğrisinin "plato" kısmına yakın bir yerde çalıştığında, sıvı yüklemesinin CO üzerinde çok az etkisi olur ve sadece doku ödemi artırarak oksijenizasyonu bozar. Bu nedenle, kritik durumdaki tüm hastaların resüsitatif fazı sırasında hastanın sıvıya yanıt verip vermediğini belirlemek çok önemlidir. Bu durum, CO ve oksijen dağıtımını artırmanın optimal stratejisini belirler (78). Kalbin kasılma fonksiyonunun yeterliliği de sıvı replasmanında çok önemlidir. Bu fonksiyon bozulduğunda Frank-Starling eğrisi düzleşmeye başlar. Bu nedenle hastaların sıvı verilmeden önceki durumlarının değerlendirilmesi önem taşır (62).



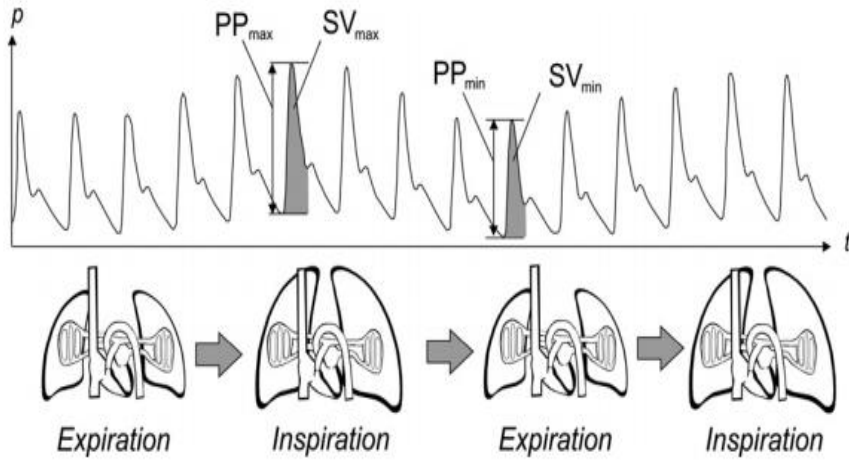
Kaynak: H.Konur-2013/Karaciğer Transplantasyonunda İntraoperatif Sıvı Yanıtının İki Farklı Monitörizasyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi (79)

Şekil 2.3. Frank-Starling Eğrisi

Frank-Starling mekanizması, diyastolik miyokardiyal distansiyon, yani ön yük ve sistolik kardiyak fonksiyon arasındaki kıvrımlı-linear ilişkiyi tanımlar (80). Günlük uygulamada “diyastolik dolun” genellikle “kardiyak ön yük” ile eşanlamlı olarak kullanılır ve hemodinamik optimizasyon bağlamında terapötik müdahale olarak sıvı uygulaması Frank-Starling mekanizmasına dayanır (81).

Kalp-akciğer etkileşimi, fonksiyonel hemodinamik değerlendirmenin temel mekanizmasıdır. İntratorasik basınç değişiklikleri venöz dönüşü, eş zamanlı olarak diyastolik kalp dolununu ve sistolik kardiyak performansı etkiler (82). Spontan solunum yapan hastanın inspirasyonu, akciğer genişlemesine ve negatif intraplevral basınçta artışa neden olur. Bunun sonucunda venöz dönüş ve atım hacmi artmış olur. Ekspirasyon sırasında intratorasik basınç artar ve bu etki azalır. Bunun aksine mekanik ventilasyon uygulanan hastada inspirasyon, intratorasik basınçta artışa ve venöz dönüşün azalmasına neden olur. Önyük ve ardarda 3 kalp atımı gecikmesi olarak bilinen pulmoner geçiş zamanı sonrası atım hacmi azalır. Bu etki, ekspirasyon sırasında klinik olarak gözlemlenebilir. İntratorasik basınç azaldığında, ön yük ve atım hacmi tekrar artmaya başlar. Günlük uygulamada, mekanik pozitif basınçlı ventilasyon sırasında

inişli çıkışlı bir arteriyel dalga formunun tipik resmi gözlemlenir ve hipovoleminin derecesi bu "dalga hareketi" ile ilişkilendirilebilir (65). Frank-Starling eğrisinin çıkan kolu bölgesinde (sıvı tedavisine yanıt verenler için), mekanik ventilasyon tarafından uygulanan intratorasik basınç değişiklikleri, atım hacminde ve ardından periferik arter basınçlarında belirgin bir değişiklikle sonuçlanır. Frank-Starling eğrisinin (sıvı tedavisine yanıt vermeyenler için), atım hacminde ve basınç genliğinde yalnızca küçük değişiklikler meydana gelir. Atım hacminin büyük varyasyonları, yükselen kısmı yansıtan çok sayıda fonksiyonel hemodinamik parametre ile temsil edilir; küçük sayılar Frank-Starling eğrisinin platosunu yansıtır.



Şekil 2.4. Fonksiyonel hemodinamik değerlendirme

Fonksiyonel hemodinamik değerlendirme. Mekanik pozitif basınçlı ventilasyon sırasında inspirasyon, intratorasik basıncın artmasına ve venöz dönüşün azalmasına neden olur. Ön yük azalır ve ardından atım hacmi ve PP azalır. Ekspirasyon sırasında SV ve PP sırayla artar. Bu kalp-akciğer etkileşimine dayanarak fonksiyonel hemodinamik parametreler belirlenir. PP:nabız basıncı; SV: vuruş hacmi

Tablo 2.2. Hemodinamik değişkenler ve monitörizasyon(83)

Statik Hemodinamik Değişkenler	Monitör
Dolma Basıncı	
Santral Venöz Basıncı (SVB)	Santral Venöz Kateter
Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı(PAOB)	Pulmoner Arter Kateteri
Volümetrik Değişkenler	
Sağ/sol ventriküler end-diastolik volüm	Ekokardiyografi
İntratorasik Kan Volümü	PICCO
Global end diastolik volüm (GEDV)	PICCO
Dinamik Hemodinamik Değişkenler	
Sistolik Basıncı Değişkenliği	İnvaziv Arter Basıncı Trasesi Analizi
Δ Down	İnvaziv Arter Basıncı Trasesi Analizi
Nabız Basıncı Değişikliği	İnvaziv Arter Basıncı Trasesi Analizi
Atım Hacmi Değişikliğ	Puls Kontur Analizi, PICCO
Puls Oksimetre Pletismograf	Pletismografik Analiz
Aortik Kan Akım Hızı	Transözofageal EKO
Vena Kava Süperior Kollaps İndeksi	Transözofageal EKO
Vena Kava İnförior Gerilebilme İndeksi	Transtorasik EKO
Brakial Arter Peak Hız Varyasyonu	Doppler

2.6.1. Dinamik Hemodinamik Değişkenler

Son on yılda, sıvı yanıtını değerlendirmek için mekanik ventilasyon sırasında kalp-akciğer etkileşimlerini kullanan birçok çalışma rapor edilmiştir. Spesifik olarak, arteriyel dalga formunun analizinden türetilen sistolik basıncı değişimi (SPV) ve nabız basıncı değişiminin (PPV) ve nabız konturu analizinden türetilen atım hacmi değişiminin (SVV), sıvı yanıtını öngördüğü gösterilmiştir (65). Şoktaki bir hastanın yönetiminde sorulan birincil soru, hastanın intravasküler hacim infüzyonuna yanıt olarak kardiyak debisini artırıp artırmayacağıdır. Hacim duyarlılığı, 500 ml'lik bir bolus sıvı yüklemesine yanıt olarak kardiyak debide \geq %15 artış olarak tanımlanmıştır(84). Ticari olarak temin edilebilen minimal invaziv cihazlarla (örneğin PiCCO, LiDCO, FloTrac) gerçek PPV ve SVV hesaplanabilir. Genel olarak hem PPV hem de SVV, genellikle 3 veya daha fazla soluşun ortalaması alınarak, maksimum değerden minimum değer çıkarılıp, sonucun ortalaması alınarak bulunur (85). Çok sayıda çalışma, 8 ml/kg veya daha büyük bir tidal hacimde SVV > %10 veya PPV > %13-15'in, hacim yanıtını yüksek oranda öngördüğünü belgelemiştir (84) (65). SVV %10'dan daha az olursa, hastanın sıvı replasmanından fayda görmeyeceği söylenebilir. Dinamik hemodinamik değişkenlerin doğru analiz yapabilmesi için hastaların pozitif basınçla solutuluyor olması gerekmektedir. Periferik damar hastalıklarında ya da atımdan atıma

değişiklik gösteren kardiyak ileti bozukluklarında PPV ya da SVV değerleri doğru elde edilemeyebilir (86, 87). Dinamik parametrelerin görüntülenmesinde kullanılan sistemlere ait kablo uzunluğu, sistemde hava olması, sistemde pıhtı oluşumu gibi teknik sorunlar da doğruluğu etkileyen diğer faktörlerdir. Kalpten periferik damarlara doğru gidildiğinde sistolik basınç artar, diyastolik basınç azalır. Bu durum da farklılıklara neden olacaktır (88).

2.6.2. Pulse Kontur Analizi

CO'yu ölçmek için arteriyel nabız dalga formunu kullanmanın arkasındaki teori, Otto Frank'ın dolaşımı bir Windkessel modeliyle tanımladığı 1899 yılına kadar uzanır. Frank'ın hedefi CO'yu arteriyel nabız basıncından hesaplayabilmektir. Model, kalbin çalışırken pulmoner veya sistemik basınca karşı yüklerini ve arteriyel kan basıncı ile sistemik ve pulmoner arterlerdeki akış arasındaki ilişkiyi tanımladı (89). Sistemik arteriyel basınç dalga formu, kanın sol ventrikülden sistolik olarak atılmasının sonucudur ve bunu SV'nin diyastolik arteriyel dağılımını izler. Elektrokardiyograf (EKG) sinyali ve arter dalga biçimi sinyali ayrılmaz bir şekilde birbirine bağlıdır; biri kalbin elektriksel kasılmasını, diğeri ise mekanik kasılmasını temsil eder.



Fig. 3. Electrocardiogram and arterial waveform diagram.

Şekil 2.5. EKG ve arteriyel dalga formu

CO'yu ölçmenin birden fazla yolu vardır. CO'yu doğru bir şekilde tahmin etmek için Fick ilkesi ve bir elektromanyetik akış ölçer kullanılabilirken, en yaygın kullanılan yaklaşım, CO'yu periyodik veya sürekli olarak ölçmek için gösterge içi seyreltme

teknikini kullanmaktır. Atımdan atıma SV ve arteriyel nabız basıncının ölçümleri, kardiyovasküler durumu analiz etmede önemli hale gelmiştir. Arteriyel basınç dalga formu analizi, SV ve CO'yu tahmin etmek için kullanıldığında, bir ekspirasyon sonu oklüzyon testi olan pasif bacak kaldırmada meydana gelebileceği gibi hızlı CO değişikliklerinin değerlendirilmesinde önemli fayda sağlar. CO'yu ölçmek için minimal invaziv veya noninvaziv bir şekilde uygulanabilen birden fazla cihaz vardır (90). Daha az veya minimal invaziv yöntemler, bir arteriyel nabız kontur dalga biçiminden CO'yu tahmin eder ve giriş sinyali elde etmek için yalnızca geleneksel bir arteriyel hattı gerektirir.

Nabız Kontur Analizi Yapan Sistemler:

1. Vigileo™
2. LiDCOrapid™
3. MostCare™
4. Pulsioflex™: Pulsioflex™ monitör, standart bir radyal veya femoral arteriyel katetere bağlı ProAQT™ dönüştürücüye bağlanır. Başlangıçta, CO iki yöntemle belirlenebilir. Harici bir kalibrasyon yönteminden, yani ekokardiyografiden mevcutsa, bir CO manuel olarak girilebilir. Alternatif olarak, monitör “otomatik olarak kalibre edilebilir” ve böylece hastanın özelliklerine (yaş, vücut, boyu ve kilosu ve cinsiyet) dayalı olarak dahili bir veri tabanından bir CO tahmini yapılabilir. Sürekli CO ölçümü için arteriyel dalga formu 250 Hz frekansında örneklenir. Arteriyel dalga formunun sistolik kısmı tanımlanır ve eğrinin altındaki alan(EAA) zaman içindeki basınçtan entegre edilir. CO ölçümlerinin başlangıcında, CO ve EAA dan dahili bir kalibrasyon faktörü hesaplanır. Eğrinin altında kalan alan, CO ile orantılı olduğundan, EAA'deki bir artış, CO'daki bir artışa karşılık gelir ve EEA 'deki bir azalma, CO'daki bir azalmaya karşılık gelir. Algoritma, ölçümleri iyileştirmek için SVR ve arteriyel kompliyansı da hesaba katar. Kalibrasyon faktörü temel olarak arteriyel empedansa karşılık gelir (91).

2.7. Serebral Oksimetre

NIRS (Near-infrared spektroskopi) oksihemoglobin ve deoksihemoglobini ayırarak, beyindeki perfüzyonun yeterliliğini lokal olarak gösteren noninvaziv bir

yöntemdir. Bunu yaparken 2 dalga boyu kullanır (92, 93). Serebral oksimetre ve NIRS kullanımı ilk kez 1977'de Jobbis tarafından olmuştur(94). NIRS, çalışma prensibi olarak SpO₂ ile benzerlikler gösterir. Dokulardaki pigmentlerden yansıyan kızılötesi ışınları absorbe eder ve beyin doku oksijenizasyonu ile ilgili fikir veren sayısal bir değer ortaya koyar. SpO₂'nin sayısal bir değer ortaya koyması için bulunduğu dokuda pulsatil bir akım olması gerekir, oysa serebral oksimetre arrest gibi non-pulsatil durumlarda dahi çalışır (95). rSO₂, beyindeki oksijen düzeyi ve dokudaki oksijen ihtiyacının vücut tarafından ne kadarının karşılandığını gösterir (96). Sağlıklı bir insanda her iki beyin lobundaki ölçümler birbirine yakın sonuçlar verir (97).

NIRS, her yaş grubunda uygulanabilir olması, taşınabilir olması, diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılabilmesi açısından avantajlıdır. Ayrıca pratik uygulamalarda, deneysel çalışmalarda doğru sonuçlar alınabilir.

2.7.1. Serebral Oksimetre Çalışma Prensipleri

Gözle görülebilen ışınlar (450-700 nm dalga boyu), doku tarafından absorpsiyona uğradığından, belli kalınlığın üstündeki (1 cm'den kalın) dokulardan geçemez. Bu ışınların daha kalın dokuları geçebilmesi için daha yüksek dalga boylarında (700-900 nm) olması gerekir. Beyin korteksindeki oksihemoglobin, deoksihemoglobin, sitokrom oksidaz farklı dalga boylarındaki ışınlar tarafından absorbe olur; beyinin dolaşımı ve oksijenizasyonundan da hızlıca etkilenir. Bu yöntemle hasta başında beyin oksijen saturasyonu ve kan hacmi ölçülerek, iki parametrenin değişimi de aynı anda görülebilir. Serebral oksijenizasyon için proplar yetişkin hastalarda genellikle alna yapıştırıldığı için, beyin anterior bölgesindeki dolaşımı yansıtır. Serebral oksijenizasyonla ilgili çalışmalar ilk önce, cilt ve kemik dokuları daha ince olduğu ve yetişkinlere göre ekstrakraniyal etkileşimleri daha az olduğu için yenidoğanlarda yapılmıştır ve sonuçlar daha güvenilir bulunmuştur (98).

2.7.2. Nirs Çalışma Prensipleri

Bir klinisyen için NIRS'ın temel prensiplerini anlamak, kullanım sınırlarının bilinmesi ve rSO₂ sonuçlarının doğru yorumlanması açısından önemlidir. NIRS, NIR ışığının dokulardan geçerken kromofor molekülleri [oksihemoglobin (O₂Hb) ve deoksihemoglobin (HHb), sitokrom-c oksidaz (CCO), miyoglobin gibi] tarafından uğradıkları absorpsiyon miktarının ölçüldüğü bir tekniktir(99). Işığın dokular tarafından tutulumu ışığın dalga boyu ile ilişkilidir. Ultraviyole ışık (100 - 400nm dalga boyu)

DNA ve proteinler tarafından, görünen ışık (400 – 700nm dalga boyu) hemoglobin tarafından, infrared (750 - 1000nm dalga boyu) ışık ise su tarafından absorbe edilir. Ancak bu ışık dalga boylarındaki fotonlardan hiç biri dokulara penetre olamaz. Bu sebeple bu spektrumu kullanarak vücutta ölçüm yapmak mümkün değildir. NIR ışık ise su ya da proteinler tarafından absorbe edilmezler. Böylece daha derin dokulara penetre olabilirler. Bu nedenle rSO₂ ölçümlerinde NIR dalga boyundaki ışık kullanılmıştır (100). Ayrıca dokularda NIR ışığı absorbe edebilen kromofor adı verilen moleküller bulunmaktadır. Bu moleküller dokudaki oksijen konsantrasyonuna göre değişiklik gösteren spesifik absorpsiyon oranlarına sahiptirler (101). Dokular tarafından absorbe edilen ışık miktarı direkt olarak kromofor konsantrasyonuna bağlıdır (99). NIRS ölçümlerinde kromofor konsantrasyon karşılaştırması yapılabilmesi için en az iki farklı dalga boyunun kullanılması gerekir (102). Ölçümlerde kullanılan O₂Hb ve HHb en fazla absorpsiyon farklılığını 700 ile 850 nm dalga boyundaki ışıkta gösterdiğinden ölçümlerde yaygın olarak bu iki dalga boyu kullanılmaktadır (85) (103). İlk üretilen cihazlarda iki dalga boyu kullanılırken günümüzde kullanılan cihazlarda çoklu dalga boyları kullanılarak ölçümlerdeki doğruluk oranını artırılmıştır (104). NIRS çalışma prensibinin temellerini bir optik fizik yasası olan Beer-Lambert kanunu oluşturmaktadır (99). Bu yasaya göre ışık içinden geçtiği materyalin özelliğine göre soğurulur. NIRS için bu yasa matematiksel olarak şu şekilde ifade edilmiştir (105).

$$[X] = \Delta A / L \times \epsilon$$

[X]; kromofor konsantrasyonu;

ΔA ; absorpsiyon oranı

L; ışığın dokudaki aldığı mesafe ve

ϵ ; kromofor sönme katsayısı.

Fotonlar dokularda kırılmaya, yansımaya ve saçılmaya uğradığından ışık kaynağı ile detektör arasındaki mesafe direkt olarak ölçülemez. Bundan dolayı rSO₂ ile ilgili ancak yaklaşık değerler hesaplanabilmektedir (103). Bu durumun üstesinden gelmek için üretici firmalar, uzaysal çözünüm spektroskopisi, frekans bağımlı spektroskopisi ve zaman bağımlı spektroskopisi tekniklerini geliştirmişlerdir. Üretilen cihazlarda farklı teknik ve algoritmalar kullandığı için, ölçülen rSO₂ değerlerinin cihazlar arasında farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır (105). Cihaz tarafından yayılan ışınlar 2 farklı alıcı tarafından algılanır: Yüzeysel foto algılayıcısı ve derin foto algılayıcısı. Bu ikisi

arasında farklılık olması ekstrakraniyal dalgalar nedeniyle oluşacak farklılıkları azaltır. Cihazın saptadığı değer ekrandan sayısal olarak görüntülenebilir. Bu değer %70 olarak venöz, %30 olarak arteriyel kanı ve daha küçük damarların(arteriyol, venül, kapiller) katkısıyla oluşturulmuştur. rSO₂ değerinin SpO₂ değerinden küçük olmasının sebebi budur (106, 107).

rSO₂ VE SpO₂ ARASINDAKİ FARKLAR:

- 1.) SpO₂ değeri dokudaki arteriyel oksijenlenmeyi yansıtır, oysa rSO₂ arteriyel, venöz ve küçük damarlardaki oksijenlenmeyi gösterir.
- 2.) NIRS'ta kullanılan dalga boyları daha büyük olduğu için daha derin dokulara geçebilir.
- 3.) SpO₂ değeri dokuda pulsatil bir kan akımı varsa değer gösterir.
- 4.) SpO₂ periferik oksijenlenme hakkında bilgi verirken, NIRS beyindeki oksijenlenme hakkında bilgi verir.

2.7.3. Serebral Oksimetre ile Yapılan Çalışmalar

Serebral oksimetre ile ilk çalışma 1991 yılında yapılmıştır (108). Bundan sonraki çalışmada anne karnındaki bebeğe yerleştirilen prop sayesinde fetal hemoglobin ve HbO₂ düzeyleri gösterilebildi (109). Pringle ve arkadaşları tarafından danalar üzerinde yapılan çalışmada arteriyel oksijen düzeyinin düşmesi halinde beyindeki oksihemoglobin düzeyinin de düştüğü görülmüştür (110). Beyin kan akımı ve beyin kan volümü ölçümü de yine bu sistemle ölçülebilmektedir (111).

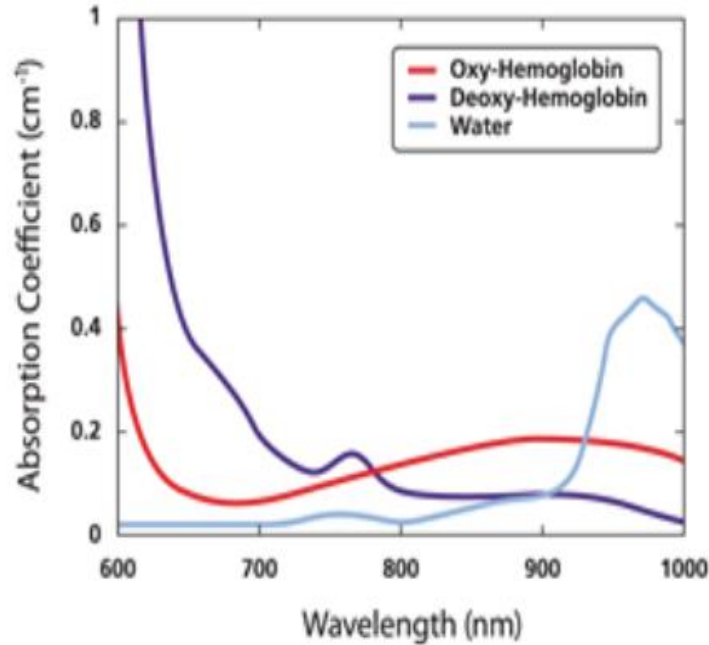
NIRS ilk üretildiğinde, kullanımda etraftaki hareketten ve ışıktan etkilenmesi gibi sorunlar daha sonraki süreçte çözülmüştür (98). NIRS ile serebral oksijen düzeyi hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Böylece serebral iskemi hakkında elde edilen değer uyarıcı niteliğindedir. Post-operatif bilişsel fonksiyonların takibinde ve introperatif değişikliklerin gözlenmesinde serebral oksimetre gittikçe önem kazanmaktadır(95)(112,113).

2.7.4. Masimo O₃ Serebral Oksijenizasyon

O₃ sisteminin çalışma prensibi birçok mesafede yansıyan ışınların spektroskopisine dayanmaktadır. O₃ sistemi, enine kesit doku mikrovasküler yapıları

(karışık bir arteriyol, kılcak damar ve venül yatağı) incelemek için ışığı kullanır ve dokulardan geçtikten sonra geri dönen ışığı analiz eder.

İnsan vücudu, çoğu görünür ışık frekansına karşı opaktır, ancak kırmızı ve kızılötesi ışığa karşı daha geçirgendir. Ayrıca, oksijenli ve oksijensiz hemoglobin gibi oksijenle ilişkili kromoforların ışık absorpsiyonları, şekil 2.6'da gösterildiği gibi, yakın kızılötesi spektrumdaki dalga boyunun bir fonksiyonu olarak değişir. Bu nedenle, dokudaki oksijenlenme seviyesi değişirse, dokunun optik karakteri de oksijenli ve oksijensiz hemoglobin konsantrasyonlarına göre değişir. Işığın kromofor konsantrasyonları tarafından bu absorpsiyonu, oksijenli hemoglobinin toplam hemoglobine oranı olarak tanımlanan oksijen saturasyonunun ölçümünün temelini oluşturur.

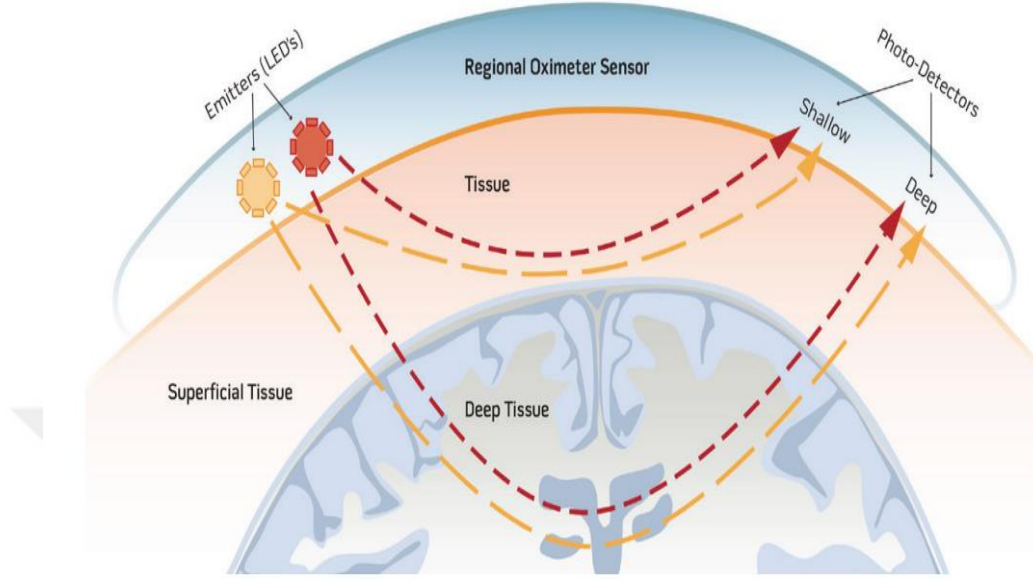


Şekil 2.6. Masimo oksijen absorpsiyon ve dalga boyu grafiği

Masimo'nun bölgesel oksimetresi bir ışık yayıcı ve çok sayıda detektörden oluşur. Sistem, ilgilenilen bölgeden geçen birden fazla dalga boyunda ışık (LED'ler) yayarak ve dokuyu geçtikten sonra bunları (foto detektörler kullanarak) ölçerek, her bir dalga boyunun yaşadığı zayıflamayı hesaplar. Bu optik zayıflamalar daha sonra rSO_2 ile eşleştirilir (114). Bölgesel oksimetre sistemi, ortak bir yayıcı ve birbirinden aralıklı ve farklı mesafelerde olan en az iki dedektör kullanır .

- Yüzeysel detektör: Bu detektör yayıcıya daha yakındır ve dokunun nisbeten yüzeysel bölümünden geçen sinyali alır.

- Derin dedektör: Bu dedektör, yayıcıdan daha uzaktır ve yüzeysel katmanlardan geçmenin yanı sıra dokunun derinliklerine giden optik sinyali alır .



Şekil 2.7. Masimo çalışma prensibi

Bu geometri, derin dokuda rSO_2 'nin hesaplanmasına izin veren aşağıdaki ilişkilere yol açar.

1. Aynı dedektörden alınan optik sinyaller aynı yoldan gitmiştir.

Bununla birlikte, farklı dalga boylarından dolayı, zayıflamaları farklıdır, çünkü ışık Emilimi dalga boyuna bağlıdır

2. Farklı dedektörlerde alınan aynı dalga boyundaki optik sinyaller, aynı doku absorpsiyon katsayısını görür, ancak seyahat ettikleri farklı yollar nedeniyle farklı zayıflama yaşarlar .

Derin doku oksijenasyonu, derin ve sığ dedektörlerde alınan sinyallerin manipüle edilmesi yoluyla derin dokudan sığ dokunun etkilerinin çıkarılmasıyla hesaplanabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (protokol no.....) alındıktan sonra 18 – 65 yaş arası, elektif karaciğer nakli planlanan 50 olgu çalışma kapsamına alındı.

Daha önceden serebrovasküler olay geçirenler, çalışmaya katılmak istemeyenler ve acil nakil cerrahisi geçirenler çalışma dışı bırakıldı.

Olguların ameliyathane odasına alınmadan önce preanesteziik değerlendirilmeleri yapılarak ek rahatsızlıkları, yaşı, kilosu, klinik tanısı ve ASA değerleri not edildi.

Premedikasyon uygulanmadı. Ameliyathane odasına alındıktan sonra rutin monitorizasyonu takiben (EKG, kan basıncı, SpO₂, ısı, BIS), near-infrared spektroskopi (NIRS) ve pleth variable index (PVI), perfusion index (PI), oksijen rezerv index (ORI), SpHb ölçümü için masimo non-invaziv ölçüm probu takılıp, ölçümleri yapıldı. Hastalara damar yolu açıldı. Herhangi bir işlem yapılmadan önce giriş verileri kaydedildi(Tgir). Hastalara yüz maskesi ile en az 3 dakika %100 oksijenle preoksijenizasyon yapıldı. Tiyopental 5-8 mg/kg, fentanil 1-2 µg/kg, lidokain 1 mg/kg, veküronyum 0,1 mg/kg ile anestezi indüksiyonu yapıldı, indüksiyon sonu verileri kaydedildi(Tind). Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra uygun boyutta endotrakeal tüp takıldı. Entübasyon tüpünün yeri doğrulandıktan sonra (oskültasyon ve etCO₂ tespiti) entübasyon sonrası veriler kaydedildi (Tent). Rutin olarak uygulanan invaziv arter monitorizasyonu sonrası, pulse contour analiz yöntemiyle kardiyak output, strok volüm, strok volüm varyasyon, dpmax monitorize edildi ve takibe eklendi. Operasyon başladıktan sonra diseksiyon, anhepatik ve neohepatik fazlarında ölçümler tekrarlandı(Tdis,Tanh,Tneo). Ameliyat boyunca olguların hemodinamik, solunumsal ve rutin laboratuvar verileri kaydedildi. Ameliyat bitiminde toplam operasyon süresi kaydedildi. Olguların postoperatif yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi, komplikasyonlar kaydedildi. Postoperatif yoğun bakım süreci sonlandıktan sonra hasta takibi sonlandırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 hasta alındı ve verileri analiz edildi. Demografik veriler Tablo1’de verildi. Hastaların preop PAB, EF, Hb değeri ve Meld skorları Tablo2’de verildi. Çalışma boyunca intraoperatif kardiyak arrest görülmedi, hastalardan 36 tanesi postop. 1. gün, 5 tanesi postop 2. gün, 1 tanesi 3. gün, 1 tanesi 4. gün extübe edildi. İki hastada uzamış entübasyon gözlemlendi. 4 hasta postop. 1. gün, bir hasta postop 2. gün exitus oldu. Hastaların 1 tanesi solunum sıkıntısı ve hipotansiyon, 1 tanesi non-fonksiyone karaciğer, 1 tanesi batınıçi kanama, 2 tanesi de sepsis nedeniyle exitus olmuştur. Hastanede kalış süresi ortalama 32,3±14,4 gün olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri (Yaş, Cinsiyet, Boy ve VA)

Yaş (ort-sd, yıl)	Cinsiyet	Boy (ort-sd, cm)	VA (ort-sd, kg)
46,5±13,4	17K/33E	168±9	73±14

Tablo 4.2. Preop PAB, EF, Hb değeri ve Meld skorları

PAB (ort-sd, mmHg)	EF (ort-sd, %)	Hb (ort-sd, g/dL)	Meld Skoru (ort-sd)
30,3±5,7	59,7±2,3	11,7±1,6	19,7±4,3

KAHanh ve KAHneo değerleri, KAHgiriş değerinden anlamlı yüksekti ($p<0,001$). OAB giriş değeri, OABdis, OABanh ve OABneo değerlerinden anlamlı yüksekti ($p<0,001$). KAH giriş değeri ile KAHind, KAHent ve KAHdis değerleri arasında ve OABdis, OABanh ve OABneo değerleri arasında anlamlı fark yoktu. SpO₂ değerleri tüm ölçüm zamanlarında benzerdi ve normal aralıktaydı.

Arter dalga analizi yöntemi ile ölçülen parametrelerden; CIdis değeri, CIanh değerinden anlamlı yüksek ($p<0,001$), CIanh değeri, CIneo değerinden anlamlı düşüktü ($p<0,001$). CPIanh değeri, CPIdis ve CPIneo değerinden anlamlı düşüktü ($p<0,001$). DpMaxanh değeri, DpMaxdis ve DpMaxneo değerinden anlamlı düşüktü ($p<0,001$), DpMaxdis değeri, DpMaxneo değerinden anlamlı düşüktü ($p<0,001$). DO₂dis değeri, DO₂anh değerinden anlamlı yüksek, DO₂anh değeri DO₂neo değerinden anlamlı

düşüktü ($p<0,001$). SVRI_{dis} ile SVRI_{anh} değerleri benzerdi ve SVRI_{neo} değerine göre her ikisi de anlamlı yüksekti ($p<0,001$).

Arter dalga analizi yöntemi ile ölçülen ve hastanın sıvı durumunu belirten parametrelerden; PPV, SPV, SVI, SVV diseksiyon değerleri, neohepatik değerlerine benzerdi ve anhepatik değerlerine göre anlamlı düşüktü ($p<0,001$). (Tablo-4.3)

Tablo 4.3. Arter dalga analizi yöntemi ile ölçülen parametreler: CI, CPI, DPMax, DO₂, SVRI, PPV, SPV, SVI, SVV.

	Diseksiyon	Anhepatik	Neohepatik	P değeri
CI (l/min/m ²) (ort,sd)	3,69 ^{a,b} ±1,36	3,34 ^b ±1,26	4,27±1,3	<0,001
CPI (W/m ²) (ort,sd)	0,58 ^a ±0,22	0,44 ^b ±0,17	0,63±0,19	<0,001
DpMax (mmHg/s) (ort,sd)	577 ^{ab} ±215	466 ^b ±208	723±268	<0,001
DO ₂ (ml/min/m ²) (ort,sd)	516,8 ^{ab} ±226,4	467 ^b ±179	604±185	<0,001
SVRI (dyn*s*cm ⁻⁵ m ²) (ort,sd)	1529 ^b ±613	1515 ^b ±706	1247±467	<0,001
PPV (%) (ort,sd)	8 ^a ±4	21,5 ^b ±11,8	8±5	<0,001
SPV (%) (ort,sd)	5 ^a ±2	8 ^b ±4	5±3	<0,001
SVI (ml/m ²) (ort,sd)	42 ^a ±14	32 ^b ±12	44±12	<0,001
SVV (%) (ort,sd)	11 ^a ±5	21 ^b ±8	13±8	<0,001

a: Anhepatik grubuna göre farklıdır, b: Neohepatik grubuna göre farklıdır.

Masimo monitorizasyon platformuna takılan rainbow R2-25a parmak sensörü ile ölçülen parametrelerden; PVI, PI ölçümlerinde anhepatik değerleri diseksiyon ve neohepatik değerlerinden anlamlı düşük ($p<0,001$), diseksiyon ve neohepatik değerleri benzerdi. ORİgiriş değeri diğer tüm ölçümlerden anlamlı düşüktü ($p<0,001$).

Anhepatik dönemde serebral oksimetri değerlerinde görülen anlamlı düşmeyi diğer parametrelerde görülen değişimlerle karşılaştırdığımız korelasyon incelemesinde; SolrSO₂anh ve sağrSO₂anh değerleri arasında 0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı. rSO₂anh değerleri ile PVI_{anh}, OAB_{anh}, CPI_{anh} ve SpO₂anh değerleri arasında 0,05 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı. P_{anh} değeri, solrSO₂anh değeri ile 0,01 düzeyinde, sağrSO₂anh değeri ile 0,05 düzeyinde anlamlı korele idi. rSO₂anh değerleri ile PPV_{anh}, SPV_{anh}, SVI_{anh}, SVV_{anh}, KA_Hanh, CI_{anh}, DpMax_{anh}, DO₂anh ve SVRI_{anh} değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo4.4).

Tablo 4.4. Masimo monitorizasyon platformu ile ölçülen parametreler: PVI, PI, SpHb, SolrSO₂, SağrSO₂.

	Diseksiyon	Anhepatik	Neohepatik	P değeri
PVI (%) (ort,sd)	10 ^a ±4	17 ^b ±6	8,4±4,3	<0,001
PI (%) (ort,sd)	2,75 ^a ±1,46	1,46 ^b ±1,34	2,77±1,82	<0,001
SpHb (mg/dL) (ort,sd)	11,9±1,7	11,7±1,9	11,1±1,8	>0,05
SolrSO ₂ (%) (ort,sd)	70 ^a ±11	60 ^b ±12	69±11	<0,001
SağrSO ₂ (%) (ort,sd)	70 ^a ±10	60 ^b ±13	69±11	<0,001

a: Anhepatik grubuna göre farklıdır, b: Neohepatik grubuna göre farklıdır.

Anhepatik dönemde serebral oksimetri değerlerinde görülen anlamlı düşmeyi diğer parametrelerde görülen değişimlerle karşılaştırdığımız korelasyon incelemesinde; SolrSO₂anh ve sağrSO₂anh değerleri arasında 0,01 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı. rSO₂anh değerleri ile PVianh, OABanh, CPIanh ve SpO₂anh değerleri arasında 0,05 düzeyinde anlamlı korelasyon saptandı. PIANh değeri, solrSO₂anh değeri ile 0,01 düzeyinde, sağrSO₂anh değeri ile 0,05 düzeyinde anlamlı korele idi. rSO₂anh değerleri ile PPVanh, SPVanh, SVIANh, SVVanh, KAHanh, CIanh, DpMaxanh, DO₂anh ve SVRIanh değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo4.5).

Tablo 4.5. Anhepatik dönemde, serebral oksimetri değerlerinde görülen değişim ile PVI, OAB, CPI, SpO₂, PI, PPV, SPV, SVI, SVV, KAH, CI, DpMax, DO₂ ve SVRI değerlerinde görülen değişimler arasındaki korelasyon.

		SolrSO ₂ anh	SağrSO ₂ anh
SolrSO ₂ anh	Spearman k.k.	1	,928**
	p	-	0,00
SağrSO ₂ anh	Spearman k.k.	,928**	1
	p	0,00	-
PVI	Spearman k.k.	-,290*	-,290*
	p	0,048	0,048
OAB	Spearman k.k.	0,329*	0,320*
	p	0,020	0,024
CPI	Spearman k.k.	,337*	,356*
	p	0,022	0,015
SpO ₂	Spearman k.k.	-,297*	-,345*
	p	0,036	0,014
PI	Spearman k.k.	,378**	,351*
	p	0,007	0,014
PPV	Spearman k.k.	-0,147	-0,136
	p	0,351	0,390
SPV	Spearman k.k.	0,096	0,102
	p	0,555	0,532
SVI	Spearman k.k.	0,283	0,237
	p	0,056	0,112
SVV	Spearman k.k.	-0,183	-0,186
	p	0,228	0,221
KAH	Spearman k.k.	-0,232	-0,192
	p	0,105	0,182
CI	Spearman k.k.	0,159	0,155
	p	0,292	0,303
DpMax	Spearman k.k.	0,179	0,177
	p	0,250	0,255
DO ₂	Spearman k.k.	0,172	0,154
	p	0,252	0,308
SVRI	Spearman k.k.	0,051	0,036
	p	0,738	0,815

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde (2-tailed) anlamlıdır.

Spearman k.k.: Spearman korelasyon katsayısı

Saatlik ortalama noradrenalin kullanımı anhepatik dönemde (1mg/sa), diseksiyon (0,3mg/sa) ve neohepatik (0,5mg/sa) döneme göre anlamlı yüksekti ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Karaciğer nakli alıcılarında, operasyonun farklı aşamalarında (diseksiyon, anhepatik, neohepatik) meydana gelen hemodinamik değişimleri ve bu değişimlerin NIRS metoduyla ölçülen serebral doku oksijenizasyonu ile olan ilişkisini araştırdığımız bu çalışmamızda; rejyonel serebral oksijen(rSO_2) değerlerinin anhepatik dönemde diğer dönemlere göre düşük olduğunu bulduk. Fakat bu düşüş serebral oksijenizasyon açısından kritik sınır olan rSO_2 değerlerinde %20 ve üzerinde bir düşüş kaydedilmedi. Anhepatik dönemde büyük damarların klempenmesi sonucu oluşan ciddi hipovolemi, doku ve organ perfüzyonunu etkiler (5). Diğer çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda anhepatik dönemde hemodinamik parametrelerde anlamlı bir düşüş gördük, bu düşüş rSO_2 değerlerindeki düşüş ile korele idi. Bu korelasyon en yüksek oranda parmak ucundan ölçülen PI değerlerindeki düşüş ile birliktelik gösterdi.

Hemodinamik dalgalanmaları önlemek için, diseksiyon döneminde yeterli sıvı ve uygun kan replasmanı yapılmalıdır. Fazla miktarda yapılan sıvı replasmanları neohepatik dönemde, sıvı yükü nedeniyle greft konjesyonuna neden olabilir (48). Ayrıca anhepatik dönemde vena cava klempajı sonrası oluşan hipovolemiyi sıvı replasmanı ile tedavi etmeye çalışmak geçici bir çözüm olacaktır. Çünkü aort dolaşımı devam ettiğinden verilen sıvı kısa bir süre sonra alt extremitelere geçecek ve kalbe geri dönemediğinden doku ödemi artıracaktır. Bu nedenle anhepatik dönemde vazodilatör ilaçlar sıklıkla yüksek dozlarda kullanılır. Çalışmamızda anhepatik dönemde saatlik ortalama noradrenalin kullanımı diseksiyon dönemine göre 3 kat, neohepatik döneme göre 2 kat daha yüksekti. Bu sayede her üç aşamadaki OAB değerleri birbirine yakındı. Yeterli serebral perfüzyon basıncı OAB direkt ilişkilidir (4). Balachundhar ve arkadaşları açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları çok merkezli bir pilot çalışmada rSO_2 desaturasyonunu sağ ya da sol sensör tarafından tespit edilen başlangıç değerinden $> \%20$ azalma olarak tanımlamışlar, kardiyopulmoner bypass'tan ayrıldıktan sonra hastaların %61'inde rSO_2 değerlerinde desaturasyon saptamışlardır (115). Çalışmamızda OAB değerleri arasında fark olmamasına ve ventilasyon parametreleri değişmemesine rağmen rSO_2 değeri yaklaşık %14 oranında düşüş görüldü. Fakat yine de serebral oksijenizasyon açısından kritik sınır olan rSO_2 değerlerinde %20 ve üzerinde bir düşüş kaydedilmedi. Bu durumun anhepatik dönemde yüksek miktarda vazokonstriktör kullanımı nedeniyle OAB düşüşünün sınırlandırılması sonucu

oluşturduğunu düşünüyoruz. Ayrıca, nakil cerrahisinin anhepatik fazında vena cava inferior kan akımının durdurulması, kalbe olan venöz dönüşü azaltır, dolayısıyla stroke volüm (SV) denilen atım hacmi de azalır. Kardiyak output (CO), her bir ventrikülün bir dakikada pompaladığı kan miktarıdır. Kalp atım hızı (HR) ile atım hacminin çarpımına eşittir ($CO = SV \times HR$). Vücut, atım hacminin azaldığı durumlarda, kardiyak output seviyesini koruyabilmek için kalp hızını artırır. Çalışmamızda kalp atım hızı, anhepatik safhasında, vena cava inferior total klempajından sonra, diseksiyon aşamasına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sayede CI düşüşü sınırlandırılmış, serebral oksijenasyonda görülebilecek daha fazla düşüş önlenmiş olabilir.

Neohepatik dönem başlangıcında klemler açıldıktan ve venöz dönüş sağlandıktan sonra post-reperfüzyon sendromu meydana gelir. Post reperfüzyon sendromu (PRS), greft reperfüzyonundan sonraki ilk beş dakika içinde ortaya çıkan ve ortalama arter basıncında en az bir dakika %30'luk bir azalma olarak tanımlanır(110). Meydana gelen bu hipotansiyon nedeniyle refleks taşikardi gelişir ve bu faz sırasında da kalp atım hızı artışı görülür. Çalışmamızda benzer şekilde neohepatik dönemde KAH değeri giriş ve diseksiyon fazına göre anlamlı yüksekti. Ayrıca bu dönemde ölçtüğümüz CIneo değeri anhepatik ve diseksiyon dönemlerinden anlamlı yüksekti. Neohepatik dönemde gördüğümüz KAH artışı ve vena cava inferior klempajının sonlandırılması sonucu volüm durumunun düzelmesinin bu durumu açıkladığını düşünüyoruz. Tüm bunların sonucu olarak, çalışmamızda ölçtüğümüz rSO2 değeri anhepatik dönemdeki düşüşten sonra neohepatik dönemde tekrar giriş değerlerine ulaştı. Farklı vücut büyüklüğüne sahip kişilerin kardiyak output (CO)değerlendirilebilmesi için kardiyak indeks (CI) kavramı kullanılır. Kardiyak indeks, kardiyak debi'nin vücut yüzey alanının her bir metrekaresi başına düşen miktarıdır. Veno-venöz baypas olmadan portal venin klemlenmesi ile birlikte IVC'nin total klemlenmesi, kalp debisinde %40-50'ye varan ani düşüşe neden olan kalbe venöz dönüşte ciddi bir azalma ile ilişkilidir(111). Çalışmamızda kardiyak indeks radyal artere yerleştirilen ProAQT™ sistemiyle ölçülmüştür. CI değeri anhepatik fazda belirgin düşüş göstermiştir ve bu dönemdeki rSO2 değerlerindeki düşüş anlamlıdır. Yukarıda tartıştığımız şekilde klempajın sonlanması ve KAH artışı ile birlikte neohepatik dönemde CI anlamlı artmıştır ve bu durum rSO2 değerlerinde artış olarak kendini göstermiştir.

Kalp, dolaşımı sürdürmek için hidrolik enerji sağlayan bir pompadır. Enerji çıkış hızı, kardiyak güç indeksi (CPI) olarak adlandırılır. CPI: (ortalama arteryel basınç x

CO) / 451 formülünden elde edilebilir(112). Kardiyak güç indeksi, hastalarda kalp rezervinin yeterli olup olmadığının ve kalp yetmezliğinin sistemik etkileri onarılamaz hale gelmeden önce ne zaman farmakolojik destek veya mekanik dolaşım desteği ile müdahale edilmesi gerektiğini belirlemek için yararlı bir prognostik araç olabilir(113). MELD skoru yüksek, durumu kritik hastaların, kardiyak güç indeksi güvenli kabul edilen minimum değerin (0,40 watt/m²) altına düşerse, ön yük azalmasına daha az tolerans gösterebilir. Bu nedenle, karaciğer transplantasyonu sırasında sıvı kısıtlaması bu alıcılarda dikkatli bir şekilde yapılmalı ve hayati organlara kan akışının optimizasyonunu sağlamak için yüksek kanama riski olan transplantasyon fazları ile makul bir şekilde sınırlandırılmalıdır(114). Çalışmamızda CPI değeri CI de olduğu gibi anhepatik dönemde belirgin azalma göstermiştir. Arteriyel basınç eğrisinin yukarı doğru kısmının dikliği (dPmax) sol ventrikül kontraktilitesinin bir belirteci olarak kabul edilir(116). Bu değer ölçümlerinde, diseksiyon dönemine göre, anhepatik dönemde anlamlı düşüş, neohepatik dönem de ise anlamlı bir yükseliş kaydedilmiştir. Anhepatik dönemdeki düşüşü IVC klempajına, neohepatik dönmedeki artışı ise PRS nedeniyle meydana gelen vazopleji sonucu SVRI değerlerindeki düşüşe bağladık. Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda artmış kalp debisi ve arteriolar vazodilatasyon ile karakterize hiperdinamik bir durum görülür(12). Bu durum vazoaktif metabolitler nedeniyledir ve kan basıncında, sistemik vasküler dirençte azalma ve kalp debisinde artma meydana gelir(13). SVRI (ard yük) ejeksiyon sırasında sol ventrikülün duvarında oluşan gerginlik veya basınçtır. Laplace yasasına göre, kalp duvarındaki kas lifleri üzerindeki gerilme ventrikül içindeki basınç ürünü ve ventrikül yarıçapının, ventrikül duvarının kalınlığına bölünmesiyle oluşur. Ard yük (SVRI) artırıldığında, önceki ile aynı miktarda kanı çıkarabilmesi için kalbin daha fazla güçle pompalaması gerekmektedir. Ard yük ne kadar fazla olursa, kalp debisi de o kadar az olur, ard yük ne kadar düşük olursa, kalp debisi de o kadar yüksek olur. Çalışmamızda yukarıdaki bilgelere paralel olarak SVRI değerleri düşüktü. Neohepatik dönemde ise bu düşüş diseksiyon ve anhepatik döneme göre daha belirgindi. Neohepatik dönemde meydana gelen PRS nedeniyle artan vazoplejinin SVRI değerlerindeki düşüşü derinleştirdiğini, CI ve Dpmax değerlerinde artışa neden olduğunu düşünüyoruz.

$$SVRI = \left[\frac{(MAP - CVP)}{CI} \right] \times 80$$

$$DO_2 = CI \times 13.4 \times Hb \times SaO_2$$

Kardiyak output, hemoglobin ve oksijene bağı hemoglobin oranındaki azalma sırasıyla dolaşım, anemi ve hipoksik hipoksi olarak tanımlanmıştır. Bu denklem, kavramsal öğretimin ayrılmaz bir parçası ve akut hemodinamik yönetimin temel taşı haline gelmiştir. Tedavi hedefi, oksijen, sıvı ve kan transfüzyonu ve inotropik ilaçların eklenmesi yoluyla oksijen dağıtım değerlerinin hızlı bir şekilde düzeltilmesidir. Bununla birlikte, oksijen sunumu bir bütün olarak düşünülürken, her bir bileşen parçadaki azalmadan sonra patolojik ve adaptif tepkiler muhtemelen farklı olacaktır. İntraoperatif DO₂ ile ilişkili parametrelerin karaciğer transplantasyonundan sonraki diğer klinik sonuçların yanı sıra akut böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. DO₂'nin izlenmesinin hemoglobin ve kardiyak indeksin izlenmesinden daha üstün olabileceği anlamına gelir. Anhepatik faz sırasında ve reperfüzyondan hemen sonra arteriyel oksijen içeriğinde önemli farklılık meydana gelmektedir. Arteriyel oksijen içeriğindeki fark, hemoglobin konsantrasyonu, PaO₂ ve SaO₂ konsantrasyonundaki farklılıklardan kaynaklanmıştır(115). Çalışmamızda anhepatik faz sırasında CI azalmasına bağlı olarak DO₂ diseksiyon fazına göre belirgin düşüş göstermiştir. Yine perfüzyonun tekrar sağlandığı neohepatik dönemde artış göstermiş, CI değerindeki artışa paralel olarak diseksiyon fazındaki değerlerden daha üst değerlere ulaşmıştır.

İntraoperatif sıvı takibi karaciğer nakli operasyonunun en önemli kilit noktalarından biridir. Fazlar arasındaki hemodinamik aşırı dalgalanmalar nedeniyle her faz için optimal sıvı durumunu yakından takip etmek gerekir. Santral venöz basınç (CVP) ve pulmoner arter oklüzyon basıncı, sıvı kan basıncına hemodinamik yanıtı zayıf bir şekilde tahmin eder(58–61). Çalışmamızda sıvı durumunu belirlemek için PVI (masimo monitorizasyon platformu) ve arter dalga analizinden elde edilen PPV, SPV, SVI, SVV (pulsioflex, proaqt) ölçümlerini kullandık. Tüm parametreler kendi aralarında uyumluydu, beklendiği gibi anhepatik dönemde ciddi sıvı açığını gösterdi ve IVC

klempajının sonlanmasıyla birlikte neohepatik dönemde diseksiyon dönemindeki değerlere tekrar ulaşıldı. Bu yüzden arter dalga analizi ve masimo platformu ile ölçülen bu parametrelerin tümünü sıvı takibinde başarılı bulduk.

Bulgularda bahsedilen verilere göre PVI, OAB, CPI, SpO₂ ve PI değerleri ile rSO₂ değerleri arasında korelasyon saptadık ve bu korelasyon PI değeri ile anlamlıydı. Sıvı durumunu belirleyen ve masimo platformu ile ölçülen parametrelerden sadece PVI, rSO₂ değerleri ile korele idi, arter dalga analizi ile sıvı durumunu belirleyen diğer parametreler olan PPV, SPV, SVI ve SVV değerleri ile rSO₂ değerleri arasında korelasyon yoktu. Bu durumun ileride yapılacak başka çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda yaptığımız KAH, CI, DpMax, DO₂ ve SVRI ölçümlerinde fazlar arasında farklılıklar olsa da bu farklılıkların anhepatik rSO₂ değerleri ile korelasyonunu saptayamadık. Buna karşın OAB değerlerinde fazlar arasında vazokonstriktör kullanımına bağlı olduğunu düşündüğümüz benzerlik olmasına rağmen korelasyon analizinde anhepatik rSO₂ düşüşü ile anlamlıydı. Bu duruma, OAB'nin serebral perfüzyon basıncındaki belirgin rolünün etki ettiğini düşünüyoruz. Periferik oksijenasyonun göstergesi olan ve uzun yıllardır güvenilir olarak kullanılan SpO₂ değerinin yine bir oksijenasyon göstergesi olan rSO₂ ile olan korelasyonu beklediğimiz bir durumdu. Enerji çıkış hızı, olarak da adlandırabileceğimiz CPI_{anh} (CPI: ortalama arteryel basınç x CO / 451) rSO₂_{anh} değeri ile korele idi. Anhepatik dönemde formülünde bulunan CO azalması sonucu CPI_{anh} değeri de azalmanın, rSO₂_{anh} değerindeki düşüş ile korelasyon sağladığını düşünüyoruz. Son olarak masimo platformu ile ölçtüğümüz P_{anh} değerinin, rSO₂_{anh} değeri ile olan korelasyonunu değerlendirirsek, bu korelasyon ölçtüğümüz parametreler arasında en yüksek korelasyon değerine ulaşan parametreydi. IVC klempajı sonrası görülen derin hipovolemi periferik kan akımını ciddi bir şekilde bozar. Bu durum, parmak ucundan ölçülen PI değerlerinde ciddi bir düşüşe neden olur.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Bunlardan ilki, çalışmaya alınan hastalar primer hastalıklarına göre sınıflandırılmamıştır. İkinci olarak hastaların cerrahi sonrası uzun dönem sonuçları takip edilmemiştir.

6. SONUÇ

Karaciğer nakil ameliyatlarında serebral oksijen değişimlerini araştırdığımız bu çalışmada, ortalama arter basınçlarında fazlar arasında anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, beyin perfüzyonunun değişkenlik gösterdiğini saptadık. Anhepatik dönemde serebral oksijen değerlerinde %14 oranında bir düşüş görüldü. Serebral oksimetre için kritik değer olan %20 ve üzerinde düşüş görülmedi. Bunun da anhepatik dönemde daha yüksek oranda verilen vazopressor desteği ile ilgili olduğunu düşünüyüyoruz. Ayrıca bu düşüş, takip ettiğimiz hemodinamik parametrelerden PI değeri ile 0,01 düzeyinde, PVI, OAB, CPI ve spo2 değerleriyle de 0,05 düzeyinde korele idi.



KAYNAKLAR

1. Ghidini F, Benetti E, Zucchetta P, Amigoni A, Gamba P, Castagnetti M. Transcutaneous near-infrared spectroscopy (NIRS) for monitoring kidney and liver allograft perfusion. *Int J Clin Pr.* 75(5).
2. Sørensen H. Near infrared spectroscopy evaluated cerebral oxygenation during anesthesia. *Dan Med J.* 63(12).
3. Pere P, Hockerstedt K, Isoniemi H, Lindgren L. Cerebral blood flow and oxygenation in liver transplantation for acute or chronic hepatic disease without venovenous bypass. *Liver Transpl.* 2000;6:471–9.
4. Peter N, Heidi P, Hans J, Frederiksen SN, Niels &, H S. Near-Infrared Spectroscopy for Evaluation of Cerebral Autoregulation During Orthotopic Liver Transplantation. *Neurocritical Care* Vol. 235.
5. Zheng Y, Villamayor A, Merritt W, Pustavoitau A, Latif A, Bhambhani R, et al. Continuous cerebral blood flow autoregulation monitoring in patients undergoing liver transplantation. *Neurocrit Care.* 17(1):77–84.
6. Cjza A. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2515–32.
7. Ramadori G, Moriconi F, Malik I, Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(1):107–17.
8. Cichoz-Lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B. Pathophysiology of portal hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(2):231–8.
9. Lee U, Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):195–206.
10. Steadman R. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesth Clin North Am.* 2004;22(4):687–711.
11. Başak E. Hepatik Ensefalopati Tanı ve Tedavisi [Internet]. *medicalakademi.* 2014. Available from: <http://www.medikalakademi.com.tr/hepatik-ensefalopati/> (01.12.2014)

12. Ruscito B, Harrison N. Hemoglobin metabolites mimic benzodiazepines and are possible mediators of hepatic encephalopathy. *Blood*. 2003;102(4):1525–8.
13. Vaquero J, Fontana R, Larson A. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl*. 2005;11:1581–9.
14. Shami V. Recombinant activated factor VII for coagulopathy in fulminant hepatic failure compared with conventional therapy. *Liver Transpl*. 2003;9:138–43.
15. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. 2016 Jul 15;10(4):509-19. *Gut Liver*. 2016;10(4):509–19.
16. Rabinowic L, Wendon J, Bernal W. Clinical management of acute liver failure: results of an international multi-center survey. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7595–603.
17. Glause F. Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chest*. 1990;98(5):1210.
18. Milan Z, Taylor C, Duncan B, Kedilaya H, Sylvester D. Statistical modeling of hemodynamic changes during orthotopic liver transplantation: predictive value for outcome and effect of marginal donors. *Transpl Proc*. 2011;43(5):1711–5.
19. Batkai S, Jarai Z, Wagner J, Goparaju S, Varga K, Liu J. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med*. 2001;7(7):827–32.
20. Harrison P, Wendon J, Williams R. Evidence of increased guanylate cyclase activation by acetylcysteine in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996;23(5):1067–72.
21. Adelman D, Kronish K, Ramsay M. Anesthesia for Liver Transplantation. *Anesth Clin*. 2017;35(3):491–508.
22. Wiese S, Hove J, Bendtsen F, Al. E. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:177–86.
23. Rui'z-del-A'rbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11502–21.

24. Lee S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med.* 1989;151:530–5.
25. Zard E, Zardi D, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol.* 2016;67(2):125–30.
26. Zardi E, Abbate A, Zardi D, Al. E. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:539–49.
27. Karagiannakis D, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Al. E. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2014;8:588–94.
28. Rui'z-del-A'rbol L, Ache'car L, Serradilla R. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology.* 2013;58:1732–41.
29. Sonny A, Ibrahim A, Schuster A, Al. E. Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. *Clin Transpl.* 2016;30:986–93.
30. Carvalheiro F, Rodrigues C, Adrego T, Al. E. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis: prognostic predictor in liver transplantation? *Transpl Proc.* 2016;48:128–31.
31. Torregrosa M, Aguade' S, Dos L, Al. E. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42:68–74.
32. Møller S, Henriksen J. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart.* 2002;87(1):9–15.
33. Plotkin J, Johnson L, Rustgi V, Kuo P. Coronary artery disease and liver transplantation: the state of the art. *Liver Transpl.* 2000;6:53–6.
34. Donovan C, Marcovitz P, Punch J, Bach D, Brown K, Lucey M, et al. Twodimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1996;61(8):1180–8.
35. Cotton C, Vaitkus P, Massad M, Benedetti E, Mrtek R, Wiley T. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8(11):1051–4.

36. Plotkin J, Scott V, Pinna A, Dobsch B, De Wolf A, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996;2(6):426–30.
37. Barbara D, Rehfeldt K, Heimbach J, Al E. The perioperative management of patients undergoing combined heart-liver transplantation. *Transplantation.* 2015;99:139–44.
38. de Waal E, Kalkman C, Rex S, Buhre W. Validation of a new arterial pulse contour-based cardiac output device. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1904–9.
39. Amitrano L, Guardascione M, Brancaccio V, Al. E. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis.* 2002;22:83–96.
40. Lisman T, Leebeek F, de Groot P. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol.* 2002;37:280–7.
41. Walia A, Schumann R. The evolution of liver transplantation practices. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:275–9.
42. Hall T, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;17:180–94.
43. Mızrak D, İdilman R. Karaciğer nakli. Hasta seçimi, Gelişen endikasyonlar. - Special Topics. *Türkiye Klin J Gen Surg.* 2009;2:10–3.
44. Shetty K, Rybicki L, Carey W. The child-pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 1997;25:1049–53.
45. Akyıldız M, Gönen C, Tokat Y. Karaciğer Transplantasyonu Endikasyonları, Hasta Seçimi ve Transplant Öncesi Değerlendirme. -Special Topics. *Türkiye Klin J Gen Surg.* 2013;6:72–6.
46. Yılmaz E. No Title [Internet]. 2017. Available from: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2017/05/Karaciğer-Transplantasyonu-İndikasyonlar-Emel-YILMAZ.pdf>
47. Kamath P, Weisner R, Malinchoc M, Kremers W, Therneau T, Kosberg C. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464–70.

48. Vibha V, Naimish M, Vinay K, Samiran N. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol*. 2011;9.
49. Raval Z, Harinstein M, Skaro A, Erdogan A, DeWolf A, Shah S, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):223–31.
50. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary Hypertension. *Liver Transplantation*. 2012;18:881–91.
51. Giosca S, Jinga M, Jurcua C, Jurcua R, Aerban M, Gingham C. Portopulmoner hypertansion from diagnosis to treatment,. *Eur J Intern Med*. 2011;22:441–7.
52. Ozier Y, Klinck J. Anaesthtetic managementof hepatic tranplantation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:391–400.
53. Vieira de Melo P, Miranda L, Batista L, Al. E. Orthotopic liver transplantation without venovenous bypass using the conventional and piggyback techniques. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1327–33.
54. Fonouni H, Mehrabi A, Soleimani M, Müller S. The need for venovenos bypass in liver transplantation . *HPB*. 2008;10:196–203.
55. Shangraw R, Winter R, Hromco J, Robinson S, Gallaher E. Amelioration of lactic acidosis with dichloroacetate during liver transplantation in humans. *Anesthesiology*. 1994;81(5):1127–38.
56. George V G. Anesthesia for Liver Transplantation. *Semin Cardiothoracic Vas Anesth*. 1998;2(2):121–30.
57. Gholson C, Provenza J, Bacon B. Hepatologic considerations in patients with parenchymal liver disease undergoing surgery. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85 (5): 487–96.
58. Bakı E, Sivacı R. Karaciğer ve Pankreatik Transplantasyon Anestezisi. *Türkiye Klin J Gen Surg*. 2013;6:163–8.
59. O’beime H, Young Y, Thornton J, Al. E. Desflurane vs isoflurane in liver transplantation: a comparison of outcomes.1997;79:132. *Br J Anaesth*. 1997; 79: 132–6.

60. Fabbroni D, Bellamy M. Anaesthesia for hepatic transplantation. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2006;6:171–5.
61. Lukin C, Hein H, Swygert T, Gunning T 3rd, Valek T, Donica S, et al. Duration of vecuronium induced neuromuscular block as a predictor of liver allograft dysfunction. *Anesth Analg*. 1995;80:526–33.
62. Yosunkaya A, Gök F. Yoğun Bakımda Hemodinamik Monitörizasyon. *Türkiye Klin J Anest Reanim*. 2012;5:1–13.
63. Mari P, Baram M, Vahid B. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172–8.
64. Vincent J, Weil M. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34:1333–7.
65. Michard F, Teboul J. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000–8.
66. Osman D, Ridet C, Ray P, Al E. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007;35:64–8.
67. Mintz G, Kotler M, Parry W, Al E. Realtime inferior vena caval ultrasonography: Normal and abnormal findings and its use in assessing right-heart function. *Circulation*. 1981;64:1018–25.
68. Diebel L, Wilson R, Tagett M, Al E. End diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg*. 1992;127:817–22.
69. Feissel M, Michard F, Mangin I, Al E. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. 2001;119:867–73.
70. Renner J, Gruenewald M, Brand P, Al E. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:650–4.
71. Genahr A, McLuckie A. Transpulmonary thermodilution in the critically ill. *Br J Intensive Care*. 2004;14:6–10.

72. Dellinger R, Levy M, Carlet J, Al: E. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36: 296–327.
73. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Al E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
74. Wiedemann H, Wheeler A, Al: E. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Comparison of two fluidmanagement strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2564–75.
75. Vincent J, Sakr Y, Sprung C, Al: E. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344–53.
76. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Al: E. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641–8.
77. Rivers E. Fluid-management strategies in acute lung injury—liberal, conservative, or both? *N Engl J Med.* 2006;354:2598–600.
78. Marik P, Baram M. Non-invasive hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2007;23:383–400.
79. Konur H. KARACIĞER TRANSPLANTASYONUNDA İNTRAOPERATİF SIVI YANITININ İKİ FARKLI MONİTÖRİZASYON YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ. 2013.
80. Noble M. The FrankeStarling curve. *Clin Sci Mol Med.* 1978;54:1e7.
81. Brienza N, Giglio M, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009;37(6):2079–90.
82. Pinsky M. Heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(5):528–31.
83. Gülerce Uçar H. KARACIĞER NAKLİ ALICILARINDA, FEMORAL ARTER, İNTRAOPERATİF ARTERYEL MONİTÖRİZASYONDA, RADİAL ARTERE GÖRE DAHA GÜVENİLİR MİDİR? 2015.

84. Michard F, Boussat S, Chemla D, Al. E. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:134–8.
85. Kim H, Pinsky M. Effect of tidal volume, sampling duration and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med.* 2008;36:2858–62.
86. Chemla D, Coirault C. Total arterial compliance estimated by stroke volumeto-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol.* 1998;274:500–5.
87. Achikam Oren-Grinberg MD M. The Picco Monitor. *International Anesthesiol Clin.* 2010;48:57–85.
88. Smulyan H. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1407–13.
89. Funk D, Gan T. Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. *Anesth Analg.* 2009;108:887–87.
90. Stephen AE, Michael RP. Arterial waveform analysis. *Best Pract Res Clin.* 2014;28:363–80.
91. Grensemann J. Cardiac Output Monitoring by Pulse Contour Analysis, the Technical Basics of Less-Invasive Techniques. . *Front Med.* 2018;5:64.
92. Yamazaki K, Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Al. E. Cerebral oxygen saturation evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) in pregnant women during caesarean section - a promising new method of maternal monitoring. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013;33(2):109–16.
93. Fassoulaki A, Paraskeva A, Tsaroucha A. Cesarean delivery under spinal anesthesia is associated with decreases in cerebral oxygen saturation as assessed by NIRS: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):331–7.
94. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (80-).* 1977;198(4323):1264–7.
95. Tobias JD. Cerebral oximetry monitoring provides early warning of hypercyanotic spells in an infant with tetralogy of Fallot. *J Intensive Care Med.* 2007;22(2):118–20.

96. Benni P, Chen B, Fenik J. International Symposium on Innovations and Advancements in Monitoring Oxygenation and Ventilation. In: Cerebral and Pulse Oximetry Monitoring of Newborns in Clinical Observations,. 2007.
97. MacLeod DB, Keifer JC, Moretti E, Ames W. Validation of the CAS adult cerebral oximeter during hypoxia in healthy volunteers. *Anesth Analg*, IARS 80th Clin Sci Congr. 2006;102:162.
98. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*. 1999;82(3):418–26.
99. Stepan J, Hogue C. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pr Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):429–39.
100. Sakudo A. Near-infrared spectroscopy for medical applications: Current status and future perspectives. *Clin Chim Acta*. 2016;455:181–8.
101. Ciurczak E, Igne B. Pharmaceutical and Medical Applications of Near-Infrared Spectroscopy. Second ed USA CRC Press Taylor Fr Gr. 2015;122–8.
102. Robles F, Chowdhury S, Wax A. Assessing hemoglobin concentration using spectroscopic optical coherence tomography for feasibility of tissue diagnostics. *Biomed Opt Express*. 2010;1(1):310–7.
103. Chance B, Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y, Alfano R. Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. 1999;3597:582–92.
104. Matcher S, Elwell C, Cooper C, Cope M, Delpy D. Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem*. 1995;227(1):54–68.
105. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, M S. Comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia*. 2002;57(10):999–1006.
106. Ito H, Kanno I, Lida H, Hatazawa J. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomograph. *Ann Nucl Med*. 2001;15(2):111.

107. Benni PB, Chen B, Dykes FD, Wagoner SF, Al. E. Short, Validation of the CAS neonatal NIRS system by monitoring vv-ECMO patients: preliminary results. *Adv Exp Med Biol.* 2005;556:195–201.
108. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Balakrishnan G. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke.* 1991;22(5):596–602.
109. Peebles DM, Edwards AD, Wyatt JS, Bishop AP, Al. E. Changes in human fetal cerebral hemoglobin concentration and oxygenation during labor measured by near-infrared spectroscopy. *Am J Obs Gynecol.* 1992;166(5):1369–73.
110. Matinlauri I, Anttila L, Jaatinen TA, Koskinen P, Al. E. Total renin after gonadotropin stimulation in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1995; 63 (2): 307–13.
111. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, Richardson CE, Al. E. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by nearinfrared spectroscopy. *J Appl Physiol.* 1990; 68 (3):1068–91.
112. Hicks A, McGill S, Hughson RL. Tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy and muscle blood flow during isometric contractions of the forearm. *Can J Appl Physiol.* 1999;24(3):216–30.
113. Andropoulos DB, Stayer SA, Diaz LK, Ramamoorthy C. Neurological monitoring for congenital heart surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(5):1365–75.
114. P. B. Biomedical photoacoustic imaging. *Interface Focus.* 2011;1:602–31.
115. Subramanian B, Nyman C, Fritock M, Klinger RY, Sniecinski R, Roman P, et al. A multicenter pilot study assessing regional cerebral oxygen desaturation frequency during cardiopulmonary bypass and responsiveness to an intervention algorithm. *Anesth Analg.* 2016;122(6):1786.
116. Rodríguez-Villar S, JA K, Arévalo-Serrano J, SG. Systemic acidemia impairs cardiac function in critically ill patients. *EclinicalMedicine.* 37.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

