



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

KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA PERİOPERATİF HEMOREOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice TAZEGÜL

Antalya, 2020



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

KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARDA PERİOPERATİF HEMOREOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice TAZEGÜL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Melike CENGİZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2019-4920)

TEŞEKKÜR

Dünyanın en anlamlı mesleğini yapma yetkisini ve emanetini bana veren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın bütün Öğretim Üyelerine,

Tüm asistanlık hayatım ve tez sürecim boyunca bilgi, tecrübe ve manevi desteğini esirgemeyen, gece-gündüz her zor anımda bana destek olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Melike CENGİZ'e,

Karaciğer nakli yapılan hastalarla ilgili mesleki bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Necmiye HADİMİOĞLU, Prof. Dr. Zeki ERTUĞ ve Dr. Öğr. Üyesi Bora DİNÇ'e,

Beş yılı aşkın uzmanlık eğitimimin en özel, en keyifli anlarını birlikte ve uyum içerisinde geçirdiğim ve bir ferdi olmaktan gurur duyduğum Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın her aşamasında çok büyük desteği ve emeği olan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Pınar ÜLKER'e ve bu süreçte tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum, çalışmamın her aşamasında bana sonsuz destek olan, Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Nur ÖZEN'e,

Eğitimim süresince desteklerini hiç eksik etmeyen annem, kardeşlerim ve eşim Dr. Murat TAZEGÜL'e,

Asistanlık sürecim boyunca oğluma sevgiyle bakarak güvenle çalışmamı sağlayan, oğlumun sevgili dedesi ve babaannesine,

Bu zorlu süreçte meslek hayatımdaki en büyük desteğim, oğlum Hakan'a,

Ayrıca, birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm sağlık personeli arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Anatomisi	3
2.2. Karaciğerin Fonksiyonları	4
2.2.1. Karbonhidrat Metabolizması	4
2.2.2. Lipit Metabolizması	5
2.2.3. Protein Metabolizması	5
2.2.4. Safra Metabolizması	5
2.2.5. Koagülasyon	5
2.2.6. Eritropoez; Hem ve Bilirubin Metabolizması	6
2.2.7. Endokrin Fonksiyon	6
2.2.8. İmmün Fonksiyon	6
2.2.9. İlaç ve Toksin Metabolizması	7
2.2.10. Depo Görevi	7
2.2.11. Kan Depolama	7
2.3. Karaciğer Kan Akımı ve Düzenlenmesi	8
2.3.1. İntrinsik Regülasyon	8
2.3.2. Ekstrinsik Regülasyon	8
2.4. Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	9
2.4.1. Aminotransferazlar	9
2.4.2. Alkalen Fosfataz ve Gama Glutamil Transferaz	10
2.4.3. Bilirubin	10
2.4.4. Albümin Düzeyi ve Protrombin Zamanı	11
2.4.5. Kan Üre Nitrojeni (BUN)	11
2.4.6. Laktat	11
2.5. Karaciğer Nakli	12
2.5.1. Karaciğer Nakli Endikasyonları	13
2.5.2. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları	15

2.6. Karaciğer Naklinde Cerrahi Süreç	16
2.7. Karaciğer Nakli Alıcılarında Anestezi Yönetimi	19
2.8. Hemoreoloji	31
2.8.1. Kan viskozitesi	33
2.8.1.1. Plazma viskozitesi	35
2.8.1.2. Hematokrit	36
2.8.1.3. Eritrosit deformabilitesi (şekil değiştirme yeteneği)	38
2.8.1.4. Eritrosit agregasyonu	43
2.9. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Karaciğer Sirozunda Görülen Hemoreolojik Değişiklikler	45
2.10. Plazma Proteinlerinin Hemoreoloji Üzerine Etkileri	46
2.10.1. Fibrinojen	46
2.10.2. Albümin	48
2.10.3. İmmünglobulinler	58
3. MATERYAL VE METOT	59
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	59
3.2. Deney Prosedürü	61
3.3. Dışlanma Kriterleri	63
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	63
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇLAR	106
7. ÖZET	107
8. ABSTRACT	110
9. KAYNAKLAR	113
10. EKLER	128
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	128

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.Ö	Albümin İnfüzyonu Öncesi
A.S	Albümin İnfüzyonu Sonrası
A.Ü.T.F	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
AC	Akciğer
ACT	Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Zamanı
ADP	Adenozin Difosfat
AI	Agregasyon İndeksi
AKKY	Akut Kompanse Karaciğer Yetersizliği
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Asetil CoA	Asetil Koenzim A
AST	Aspartat aminotransferaz
BE	Baz Açığı
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CHILD	Child Turcotte-Pugh
CI	Kardiyak İndeks
CO	Kalp Debisi
CRP	C-Reaktif Protein
DSE	Dobutamin Stres Ekokardiyografi
DVT	Derin Venöz Tromboemboli
EI	Elongasyon İndeks
EImax	Maximum Elongasyon İndeksi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESWL	Ekstravasküler Akciğer Sıvısı
GEDİ	Global End Diastolik İndeks
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GH	Growth Hormon

GHRF	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
Hb	Hemoglobin
HCC	Hepatoselüler Kanser
HCO₃	Bikarbonat
HE	Hepatik Ensefalopati
HRS	Hepatorenal Sendrom
HSA	İnsan Serum Albümini
HSA-NO	Nitroalbümin
Ig	İmmünglobulin
IL-6	İnterlökin-6
INR	Uluslararası Düzeltme Oranı
i.m	İntramüsküler
i.v	İntravenöz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LIDCO	Lityum Dilüsyon Yöntemi
MA	Maksimum Amplitüd
MARS	Moleküler Emici Devirdaim Sistemleri
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
mPa. Sn	Mili Paskal Saniye
N/G	Nazogastrik
NaHCO₃	Sodyum Bikarbonat
NF-κB	Nükleer Faktör-Kappa B
NO	Nitrik Oksit
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAK	Pulmoner Arter Kateteri
PaO₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
PAP	Papanikolaou
PBS	Primer Bilier Siroz
PEG	Poli-Etilen Glikol
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease
PICCO	Termodilüsyon Yöntemi

PICD	Parasentezin İndüklediği Dolaşım Disfonksiyonu
Post-op	Postoperatif
PPH	Portopulmoner Hipertansiyon
Pre-op	Preoperatif
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PT	Protrombin Zamanı
PTT	Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PVP	Polivinilprolidon
SatO₂	Oksijen Saturasyonu
SBP	Spontan Bakteriyel Peritonit
SEM	Standart Hata
SFT	Solunum Fonksiyon Test
SOFA	Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru
SS1/2	Maksimum Elongasyon İndeksinin Yarısı Kadar Şekil
SVB	Santral Venöz Basınç
SVK	Santral Venöz Kateter
SVR	Sistemik Vasküler Direnç
TDP	Taze Donmuş Plazma
TEE	Transözefagial Ekokardiyografi
TEG	Tromboelastogram
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör α
t-PA	Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
USG	Ultrasonografi
Ü	Ünite
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
Vit	Vitamin
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VOC	Vazookluziv Kriz
VVB	Venövenöz Bypass
Y.B	Yoğun Bakım
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. CHILD Sınıflaması	14
2.2. MELD Skorlaması	15
2.3. PELD Skorlaması	15
2.4. Karaciğer naklinde monitörizasyon	22
2.5. Kanıta dayalı karaciğer nakli protokolü	30
4.1. Karaciğer nakli yapılan hastaların demografik verileri	64
4.2. İntra-operatif süreçteki kan ürünleri ve albümin replasmanı	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Karaciğerin segmenter anatomisi	4
2.2. Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi	34
2.3. Kayma incelmesi gösteren türdeki Non-Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi	34
2.4. Tam kanda kayma hızı ile viskozite ilişkisi	35
2.5. Hematokrit ve kan viskozitesi arasındaki ilişki	37
2.6. Dolaşımda eritrositlerin bikonkavdan terlik biçimine kadar aldığı farklı şekillerin şematik gösterimi	38
2.7. Ekinosit oluşumu	40
2.8. Eritrosit hemoglobin içeriğinin bağıl viskoziteye etkisi	41
2.9. Eritrosit zar iskeleti ve görevli proteinler	42
2.10. Rulo formasyonundaki eritrosit agregatları	45
2.11. Albümin sentez ve metabolizması	49
2.12. Albümin yapısı	49
4.1. Albümin replasmanı sonrası eritrosit deformabilitesi, Maximum Elongasyon İndeksi (EImax) değişiklikleri	66
4.2. Albümin replasmanı sonrası maksimum Elongasyon İndeksinin yarısı kadar şekil değişikliğine sebep olan kayma kuvveti (SS1/2) değişiklikleri	66
4.3. Albümin replasmanı sonrası agregasyon indeksi değişiklikleri	67
4.4. Albümin replasmanı sonrası tam kan viskozitesi değişiklikleri (20 rpm)	67
4.5. Albümin replasmanı sonrası tam kan viskozitesi değişiklikleri (50 rpm)	68
4.6. Albümin replasmanı sonrası plazma viskozitesi değişiklikleri (20 rpm)	68

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.7. Albümin replasmanı sonrası plazma viskozitesi değişiklikleri (50 rpm)	69
4.8. Albümin replasmanı sonrası sistolik kan basıncı değişiklikleri	70
4.9. Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında olan hastalarda replasman sonrası	70
4.10. Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda replasman sonrası sistolik kan basıncı değişiklikleri	71
4.11. Albümin replasmanı sonrası diastolik kan basıncı değişiklikleri	71
4.12. Albümin replasmanı sonrası orta arter basıncı değişiklikleri	72
4.13. Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın altında olan hastalarda replasman sonrası orta arter basıncı değişiklikleri	72
4.14. Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda replasman sonrası orta arter basıncı değişiklikleri	73
4.15. Albümin replasmanı sonrası nabız değişiklikleri	73
4.16. Albümin replasmanı sonrası santral venöz basınç değişiklikleri	74
4.17. Albümin replasmanı sonrası santral venöz basınç değişiklikleri	74
4.18. Albümin replasmanı sonrası kardiyak indeks değişiklikleri	75
4.19. Albümin replasmanı öncesi kardiyak indeks değeri 3 lt/dk'nın altında olan hastalarda albümin replasmanının etkisi	76
4.20. Albümin replasmanı öncesi kardiyak indeks değeri 3 lt/dk'nın üzerinde olan hastalarda albümin replasmanının etkisi	76
4.21. Albümin replasmanı sonrası sistemik vasküler direnç değişiklikleri	77
4.22. Albümin replasmanı sonrası ekstravasküler akciğer sıvısı değişiklikleri	77
4.23. Albümin replasmanı sonrası Global End-Diastolik İndeks değişiklikleri	78
4.24. Albümin replasmanı sonrası pH değişiklikleri	79

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.25. Albümin replasmanı sonrası parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO ₂) değişiklikleri	79
4.26. Albümin replasmanı sonrası parsiyel oksijen basıncı (PaO ₂) değişiklikleri	80
4.27. Albümin replasmanı sonrası bikarbonat (HCO ₃) düzeyi değişiklikleri	80
4.28. Albümin replasmanı sonrası baz açığı değişiklikleri	81
4.29. Albümin replasmanı sonrası oksijen saturasyonu (SatO ₂) değişiklikleri	81
4.30. Albümin replasmanı sonrası hemoglobin değişiklikleri	82
4.31. Albümin replasmanı sonrası hematokrit değişiklikleri	83
4.32. Laktat düzeyi değişiklikleri	83
4.33. Hemoglobin değişiklikleri	84
4.34. Hematokrit değişiklikleri	85
4.35. Platelet sayısı değişiklikleri	85
4.36. Albümin düzeyi değişiklikleri	86
4.37. Fibrinojen düzeyi değişiklikleri	87
4.38. Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) değişiklikleri	87
4.39. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) değişiklikleri	88
4.40. Aktive C-Reaktif Protein (CRP) değişiklikleri	88
4.41. Sofa skoru değişiklikleri	89

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer nakli ilk kez uygulandığı 1963 yılından beri son dönem karaciğer yetersizliği ve akut karaciğer yetersizliği başta olmak üzere primer ve sekonder karaciğer tümörleri, metabolik hastalıklar ve masif karaciğer travmalarının tedavisinde hayat kurtarıcıdır. Karaciğer, pıhtılaşma faktörleri ve proteinlerin sentezinde oldukça önemlidir. Kronik karaciğer hastalığında, kanın bileşenlerinden özellikle lipid, proteinler ve hematolojik parametrelerin değiştiği bilinmektedir. Bu yüzden ağır karaciğer disfonksiyonunda, kan akışı anormallikleri de görülmektedir. Bu anormallikler; büyük damarlar ve mikrovasküler bölümlerdeki kanın akış özelliklerini belirlemektedir.

Reoloji, bir sıvının akışkanlık özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Dolayısıyla ‘hemoreoloji’ kavramı, kanın akışkanlık özelliklerini kapsamaktadır. Bugüne kadar kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve paraproteinemi gibi farklı süreçlere ilişkin hemoreolojik çalışmalarda, kan akışkanlığında önemli değişimler olduğu gözlenmiştir. Kanın akış özelliklerinin; dolaşıma ve doku perfüzyonuna katkısı, araştırma konusudur. Kanın akışkanlığının, doku perfüzyonuna etkisini gösteren deneysel bulgular, klinik değerlendirmeler için temel oluşturmaktadır ve birçok klinik çalışmada, kan akışkanlığı ve kan dolaşımı ile ilgili sorunların şiddeti arasındaki ilişki doğrulanmıştır.

Günümüze kadar yapılan karaciğer nakli operasyonları sırası veya sonrasında eritrosit agregasyonu, deformabilitesi, kan ve plazma viskozitesi benzeri hemoreolojik parametreler incelenmemiştir. Karaciğer nakli yapılan hastalarda kanın akışkanlığı nakledilen karaciğerde yeni oluşturulan anastomozun başarısı ve karaciğerin perfüzyonu açılarından prognoz belirleyici bir değişken olabilir. Perioperatif hemoreolojik parametrelerin çalışılmasıyla elde edilecek veriler, doku perfüzyonundaki aksaklıkların fark edilmesine, nakledilen dokudaki kan akışkanlığının değerlendirilmesine ve bu hastalarda hemoreolojiyi etkileyebilen faktörlerin belirlenmesine olanak sağlayarak kan akışkanlığını ve nakledilen karaciğer dokusunun perfüzyonunu iyileştirmek için vakit kaybetmeden gerekli tedbirlerin alınmasını sağlayabilir.

Bu prospektif, tek merkezli, klinik çalışmanın amacı, karaciğer naklinde intraoperatif ve postoperatif dönemde kan akışkanlığını ve etkin doku perfüzyonunu etkileyebileceği varsayılan hemoreolojik özellikleri araştırmak, greft fonksiyonlarının ve hemodinamik değişkenlerin iyileştirilmesini sağlamak amacı ile uygulanan tedavilerin kan akışkanlığı ve hemodinami üzerine etkilerini belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi

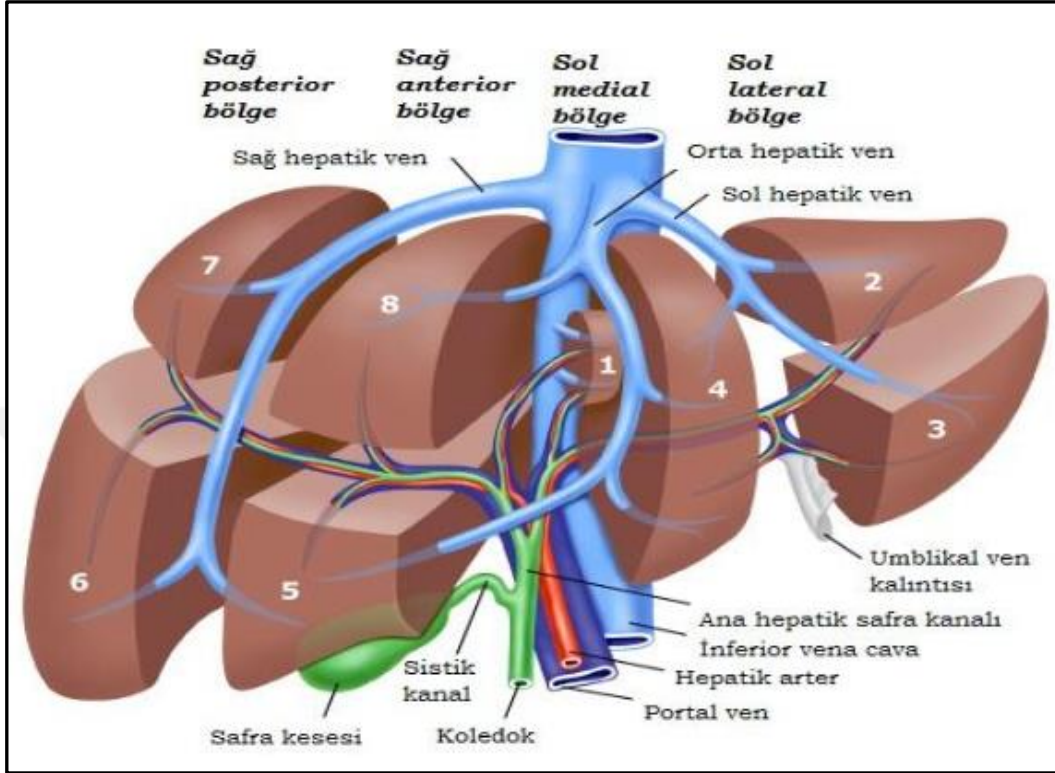
Karaciğer; insan vücudunda yer alan en büyük iç organdır. Karın boşluğunun sağ üst tarafında, diyafragmanın hemen altında, mide ve bağırsakların üstünde, sağ 7. kostadan 11. kostaya kadar uzanır. Damarsal yapılardan zengin ve kolaylıkla hasarlanabilen bir yapıya sahiptir. Karaciğer ağırlığı, erişkin bir insanda vücut ağırlığının %2'si (yaklaşık olarak 1500-1700 g), yenidoğanda ise %5'i kadardır (1). Karaciğerin üst, alt ve arka olmak üzere 3 yüzü bulunmaktadır. Facies diafragmatica olarak da adlandırılan üst yüz, glisson kapsülü denilen periton ile kaplıdır ve diafragmanın alt yüzü ile komşudur. Alt yüzü diafragmaya bağlı olmadığından serbest durumdadır. Ligamentum falsiforme hepatis; karaciğerin alt yüzünü lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki parçaya ayırır. Arka yüzünde periton bulunmamaktadır, fibröz bir bağ dokusu ile diafragmaya tutunmuştur. Aşağı, arka ve sola bakan alt yüzü karın içindeki organlar ile medialde mide, duodenum ve transvers kolon, lateralde adrenal gland, inferiorde kolonun hepatik fleksura kısmı, posteriorde sağ böbrek ile komşuluk yapmaktadır. Alt yüzünde vena porta, arteria hepatica propria, safra yolları, sinirler ve lenfatik yapıları içeren porta hepatis yer almaktadır (2,3) (Şekil 2.1).

Karaciğer, fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız sekiz segmentten oluşur, bu segmenter yapı kanser ya da travma sonrası oluşan hasar durumlarında, sağlıklı dokunun korunarak hastalıklı dokunun çıkarılmasına izin vermekte ve cerrahi açıdan iyi sonuçlar alınmasını sağlamaktadır (4). Vücuttaki toplam kanın %10 ila %15'i karaciğerde bulunmaktadır ve hepatik arter ve portal ven aracılığı ile taşınan kan kardiyak debinin yaklaşık %25'ini oluşturur (1200-1400 ml/dk).

Arteriyel Sistem: Çölyak trunkustan çıkan hepatik arter, karaciğer kan akımının %25-30; oksijen ihtiyacının ise %45-50 kadarını karşılar (4).

Portal Sistem: Preportal splanknik alanlarda biriken içeriği taşıyan valvsiz bir damar olan portal ven, karaciğer kan akımının yaklaşık %70-75, oksijen ihtiyacının ise %50-55'ini karşılar. Portal ven, sindirim kanalının abdominal kısmı (mide, ince barsak ve kalın barsak), dalak, pankreas ve safra kesesinin venöz kanını

drene eden superior ve inferior mezenterik venler ile splenik ven tarafından oluşturulmaktadır (5).



Şekil 2.1. Karaciğerin segmenter anatomisi

2.2. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer, birçok yaşamsal fonksiyondan sorumlu, enerji devamlılığını sağlayan hayati bir organdır. Sindirim sistemi ile venöz drenaj arasında köprü görevi görmektedir. Karaciğerin başlıca fonksiyonları şunlardır (5):

2.2.1. Karbonhidrat Metabolizması

Karaciğere özgün karbonhidrat metabolizmasının temel fonksiyonları; glikojen depolama, galaktoz ve fruktozu glukozu çevirme, glukoneogenez ve karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin sentezlenmesidir. Sinüzoidal kandaki glukoz konsantrasyonu ve insülin, glukagon ve katekolaminler gibi bazı hormonal etkilere bağlı olarak glukoz

üretimi veya tüketimi gerçekleşir (6,7). Bu, özellikle kanda normal glukoz konsantrasyonunun devamlılığı için gereklidir.

2.2.2. Lipit Metabolizması

Vücut fonksiyonları için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu, büyük miktarda kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve lipoprotein sentezi, proteinlerden ve karbonhidratlardan yağ asitlerinin sentezi, vitamin D metabolizması karaciğerde meydana gelmektedir (5).

2.2.3. Protein Metabolizması

Karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca fonksiyonları; aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, albumin sentezi, pozitif ve negatif akut faz reaktanları, pıhtılaşma faktörleri gibi diğer plazma proteinlerinin sentezi, vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüştürülmeleridir. Immünglobulinler (Ig) ve erişkin hemoglobini hariç hemen hemen bütün proteinler karaciğerde sentezlenir (5).

2.2.4. Safra Metabolizması

Karaciğer, yağların sindirimi ve emiliminde, barsak hareketlerinin düzenlenmesinde, barsak bakterilerinin etkinliğindeki ve üremesindeki dengenin korunmasında, bilirubin, kolesterol gibi bazı metabolik yıkım ürünlerinin atılmasında önemli görevi olan safrayı sentezler. Safra; safra tuzları, su, elektrolitler (Na, Cl, K, Mg), kolesterol, bilirubin, fosfolipid, lesitin, safra asitlerini içerir. Günlük olarak yaklaşık 600-1000 ml safra üretimi gerçekleşir (5).

2.2.5. Koagülasyon

Karaciğer faktör III (doku tromboplastini), IV (kalsiyum) ve VIII (von Willebrand faktörü) haricindeki bütün pıhtılaşma faktörlerini ve plazminojen aktivatör inhibitörü, antitrombin III, protein C ve protein S gibi koagülasyonun regülasyonunda görevli proteinleri de sentezler. Vücuda diyetle alınan ve ince barsakta barsak florası tarafından sentezlendikten sonra karaciğere şilomikronlarla

taşınan K vitamini; özellikle faktör II (protrombin), VII, IX ve X sentezi için önemlidir (5).

2.2.6. Eritropoez; Hem ve Bilirubin Metabolizması

Kemik iliğindeki hematopoetik hücreler geliştikçe, karaciğerin intrauterin hayattaki eritropoez fonksiyonu geriler. Bazı hastalıklarda bu fonksiyon devam edebilmektedir, ancak sağlıklı erişkinlerde hem yapımının beşte biri karaciğerde, geri kalanı kemik iliğinde meydana gelir. Yaşlanan fragil eritrositlerin dalak, kemik iliği, karaciğerde makrofajlar tarafından parçalanması sonucu açığa çıkan hemoglobin metabolize edilerek bilirubin oluşur. Oluşan bilirubin, albumine bağlanarak karaciğere taşınır (5).

2.2.7. Endokrin Fonksiyon

Tiroksin, tiroid bezi tarafından tetraiyodotironin olarak sentezlenir. Karaciğerde deiyodinasyon ile biyolojik aktif formu olan triiyodotironine dönüştürülür. Growth hormon (GH), hipofiz bezi tarafından sentezlenir. GH'un işlevleri karaciğerde üretilen büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRF) tarafından düzenlenir ve gastrointestinal kanalın enteroendokrin hücreleri tarafından sentezlenen somatostatın tarafından inhibe edilir. İnsülin ve Glukagon pankreatik hormonlardır ve böbrek ile beraber karaciğerde metabolize edilirler (5).

2.2.8. İmmün Fonksiyon

Retiküloendotelial sistemin bir parçası olan kupffer hücreleri, karaciğerin ağırlığının %10'unu meydana getirirler. Kupffer hücreleri gastrointestinal kanaldan emilen antijen ve diğer maddeleri fagosit ederler, antijenleri işlerler ve böylece splanknik kan sistemik dolaşıma karışmadan önce immün olarak aktif içeriğinden arındırılmış olur. Ayrıca hepatositler sekretuar komponent olan Ig moleküllerini sürekli sentezleyerek sinüzoidal alanlara salgılar. IgA reseptör bağımlı endositoz yoluyla kandan alınır, hepatositler aracılığıyla safra kesesi kanaliküline transfer edilir ve gastrointestinal alana salınır. Böylece bakteriyel floraya karşı savunma sağlanmış olur (5).

2.2.9. İlaç ve Toksin Metabolizması

Hepatositler; hidrofilik olmadıkları için böbrekler tarafından eliminasyona uğramayan ilaçların, toksinlerin ve vücuda yabancı diğer proteinlerin (ksenobiyotikler) daha çözülebilir olan hidrofilik şekillere dönüştürülerek 2 fazda metabolize edilmesinde görev alırlar. Faz I, oksidasyon olarak adlandırılır. Hepatositte, düz endoplazmik retikulum ve mitokondride gerçekleşir. Hidroksilasyon ve karboksilasyonu içerir. Proteinleri sitokrom p-450 olarak isimlendirilen, bir seri biyokimyasal reaksiyonu içerir. Faz II, konjugasyon olarak adlandırılır. Glukuronik asitin, glisin ve taurin ile konjugasyonu gerçekleşir. Böylece faz I ürünlerini suda daha eriyebilir hale getirir ve böbrekler tarafından atılmasını sağlar (8).

2.2.10. Depo Görevi

Karaciğerde Vit A 10 aylık ihtiyacı, Vit D 3-4 aylık ihtiyacı, Vit B 1 yıllık ihtiyacı karşılayacak kadar depolanır. Ayrıca Vit E, Vit K, demir, bakır da depolanır (5).

2.2.11. Kan Depolama

Karaciğer, her 100 gr doku başına 25-30 ml kan içerir ve total kan hacminin %10-15'ini bulundurur. Otonomik uyarılar ve sistemik dolaşımdan alınan nörohumoral mesajlar ile bu rezervuar hacim gerektiğinde devreye girer. Sempatik sistemin aşırı uyarıldığı durumlarda (ağrı, hipoksi, hiperkarbi v.s.), hepatik kan akımında azalma olan durumlarda, hepatik kan hacminin %80'i (400-500 ml) saniyeler içinde devreye girebilir. Anestezikler sempatik sinir sistemini baskılayabilir ve karaciğerin bu rezervuar fonksiyonunda bozukluğa yol açabilir. Ani intravenöz (i.v) hacim kayıplarında hızlı replasman tedavisi yapılmazsa sirkülatuar dekompanzasyon meydana gelebilir (9).

2.3. Karaciğer Kan Akımı Düzenlenmesi

Karaciğer kan akımının düzenlenmesinde intrinsik ve ekstrinsik mekanizmalar birlikte görev alırlar (10).

2.3.1. İntrinsik Regülasyon

Karaciğere gelen kan, daha çok hepatik arteriyel tonusun değişimi ile regüle edilir, çünkü portal sistemin direkt regülasyonu yoktur. Bu mekanizmalardan en önemlisi, fizyolojik koşullarda olan “hepatik arter tampon cevabı” fenomenidir. Bu fenomen, portal venöz kan akımı değişikliğinde, hepatik arter tonusunun değişmesi sonucu arteriyel kan akımında değişikliklerin ortaya çıkmasıdır (11,12). Portal venöz sistemde akımın iki katına çıkması, arteriyel kan akımında azalma ile sonuçlanırken, superior mezenterik artere klemp koyulması veya porto-kaval şant gibi akımın azaldığı durumlarda arteriyel kan akımı iki kat artabilir. Portal venöz sistemdeki akımın %50 azalması, hepatik arter tampon cevabının tam çalışması sonucu arteriyel kan akımını artırır. Hepatik arter kan akımının iki katına çıkması ile karaciğer kan ihtiyacının %50’si karşılanırken, oksijen ihtiyacının tamamı karşılanır. Çünkü hepatik arter karaciğer kan ihtiyacının %25’inin, oksijen ihtiyacının ise %50’sinin kaynağıdır. Hepatik arter tampon cevabında rol oynayan mediyatörün, potent bir vazodilatör olan adenozin olduğu belirtilmektedir. Adenozin, O_2 ’den bağımsız olarak, terminal hepatik arter ve portal venden, devamlı salınan bir mediatördür (9).

Hepatik otoregülasyon

Hepatik arteriyel akım, aynı zamanda otoregülasyonla da düzenlenmektedir (sabit basınç, değişken akım). Sistemik ve portal kanın içeriğindeki metabolik değişiklikler, hepatik kan akımını değiştirmektedir. Düşük pH ve parsiyel oksijen (PaO_2) basıncı veya artmış parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) sonucu hepatik kan akımı artar (9).

2.3.2. Ekstrinsik Regülasyon

Nöral kontrol: Vagus, splanknik ve frenik sinir dalları, kan damarları ve safra kesesi ile ilişkilidir. Sempatik ve parasempatik sinirler arasında oluşan pleksus

terminal arteriyol ve venüllerde sonlanırlar. Sempatik sinir sisteminin uyarıldığı durumlarda karaciğere gelen kan akımında azalma olur (13). Hepatik arterde $\alpha 1$ adrenerjik vazokonstriktör reseptör ile dopaminerjik (D1) ve $\beta 1$ vazodilatatör reseptörler bulunmaktadır. Portal vende ise $\alpha 1$ adrenerjik ve dopaminerjik (D1) reseptörler bulunur. β adrenerjik stimülasyon hepatic arterde vazodilatasyon yapar; β blokörler ise kan akımını ve portal basıncı düşürürler (10).

Hümorale faktörler: Gastrin, glukagon, sekretin, anjiotensin II, vazopressin ve katekolaminler gibi birçok hormon, karaciğer kan akımı üzerinde etkilidir (9,10).

2.4. Karaciğer Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

2.4.1. Aminotransferazlar

Serum aminotransferazları olarak bilinen ve glukoneogenezde rol oynayan aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), hepatoselüler hasarda yükselirler (14). ALT relatif olarak karaciğere özgüdür, ancak AST karaciğer dışında kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, pankreas, yağ dokusu ve kan gibi dokularda da bulunur (15). ALT sitoplazmik bir enzimdir, AST ise hem sitoplazmik hem de mitokondriyal bir enzimdir. ALT'nin yarı ömrü 47 ± 10 saat, AST'nin yarı ömrü ise 17 ± 5 saattir (14). Normal AST ve ALT değerleri 35-45U/L'dir (16). Hepatosteatoz, hemokromatozis, kolestaz, kronik hepatit ve siroz gibi durumlarda hafif bir artış (< 5 kat) meydana gelir. Hepatoselüler nekroza bağlı olarak akut viral hepatitlerde, ilaca bağlı hepatitler ve kronik hepatitlerin ağırlaşması durumlarında orta düzeyde bir artış (5-10 kat) meydana gelir. Genellikle ilaçlar (parasetamol, halotan hepatiti), toksinler, iskemik hepatit gibi nedenlere bağlı olarak çok yüksek değerlerde (> 10 kat) artış meydana gelir (14,15). Ancak kronik hepatitlerde ve sirozda, bu enzimlerde hafif artış ile ya da tamamen normal değerlerle karşılaşılabilir (14).

2.4.2. Alkalen Fosfataz (ALP) ve Gama Glutamil Transferaz (GGT)

ALP karaciğer, kemik, plasenta, böbrek ve ileal mukozada yüksek miktarlarda bulunan bir enzimdir. Yarı ömrü 3 gün kadardır. Klinik pratikte karşılaşılan ALP yükseklikleri büyük ölçüde karaciğer veya kemik kaynaklı yüksekliklerdir. ALP düzeyi yaş ile yakından ilişkilidir. Osteoblastik aktiviteye bağlı olarak büyüme çağındaki çocuklarda yüksek bulunur. Kolestaz varlığında hepatositlerin ALP sentezi uyarılır, safra tuzları ve diğer yüzey aktif moleküller de hücreden alkalen fosfataz salınımını artırırlar (14). Karaciğer hastalıklarında alkalen fosfataz artışının sebepleri; intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz, karaciğerde yer kaplayan lezyonlar, infiltratif karaciğer hastalıkları olarak sayılabilir.

GGT renal proksimal tubuluslarda, karaciğerde, pankreasta ve ince bağırsaklarda bulunan bir enzimdir. Serum GGT aktivitesi çok büyük ölçüde karaciğerin GGT aktivitesini yansıtır, yarı ömrü 28 gündür (14). Kolestazda ALP'ye benzer bir mekanizma ile artış gösterir. ALP'den biraz daha sensitif bir kolestaz göstergesidir. Gebelik (plasenta) ve kemik kökenli nedenlere bağlı olarak artış göstermez. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30'dan büyük olanlarda normalden %50 kadar daha yüksektir, sigara kullanımı %10 kadar artış nedeni olabilir. Karbamazepine, simetidin, furosemid, heparin, isotretinoin, methotrexate, oral kontraseptifler, fenitoin, fenobarbital, valproik asit gibi ilaçları kullananlarda normalden 2-5 kat daha yüksek bulunabilir. Kronik alkol kullanımı da GGT'yi yükseltmektedir, alkolün bırakılmasından haftalar sonra normal değerlerine dönebilir (14).

2.4.3. Bilirubin

Gerek hepatoselüler hasara, gerekse kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı görülür. Ancak bazı durumlarda karaciğer hastalığının diğer bulguları olmaksızın hiperbilirubinemi saptanması da mümkündür. Bu gibi durumlarda yüksekliğin nedeni bilirubin metabolizmasının diğer basamaklarında aranmalıdır.

2.4.4. Albümin Düzeyi ve Protrombin Zamanı

Albümin, karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Yarı ömrü 20 gün kadardır. Albumin düzeyindeki azalma, kronik karaciğer hastalıklarının iyi bilinen bir bulgusudur. Karaciğer sirozunda buna globulin düzeyindeki artışın eşlik ettiği dikkati çeker. Otoimmün hepatitlerde sirotik evreye geçmeden önce de yüksek globulin düzeyleri görülebilir. Hipoalbuminemi, karaciğer hastalığı dışında kayıplar (nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati), yetersiz protein alımı (malnutrisyon), katabolik durumlar, steroid kullanımı gibi koşullarda görülebilir. Protrombin zamanı karaciğerde sentezlenen Faktör X, VII, V, II (prothrombin) ve I (fibrinojen) gibi koagülasyon faktörlerine bağımlıdır. Bu faktörlerin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle akut karaciğer yetersizliklerinin takibinde albüminden daha yararlıdır (14).

2.4.5. Kan Üre Nitrojeni (BUN)

Karaciğer, vücuttaki ürenin en önemli kaynağıdır. Protein katabolizması sırasında aminoasitlerin deaminasyonu sonucu amonyak oluşur. Oluşan amonyak karaciğerde üreye dönüşerek, kandaki amonyak seviyesinin toksik düzeylere ulaşmasını engeller (17). Artmış üre sentezi yüksek protein içerikli diyet, artmış katabolik durum (ateş ve enfeksiyon), gastrointestinal kanama, antianabolik ilaç kullanımı (tetrasiklin-glukokortikoid) gibi nedenlerle meydana gelebilir. Azalmış üre sentezi ise düşük protein içerikli diyet, açlık veya malnutrisyon, karaciğerde metabolik aktivite bozulması veya nadiren üre döngüsü enzimlerinin konjenital eksikliği nedeniyle görülebilir (17). Normal BUN değeri 5 - 20 mg/dl arasındadır ve protein katabolizması ile doğru, glomerüler filtrasyon ile ters orantılı olarak değişir. Protein katabolizması normal ve sabit olmadığı sürece, BUN glomerüler filtrasyon hızının (GFR) güvenilir bir göstergesi değildir.

2.4.6. Laktat

Piruvat; sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan, ara bir metabolittir. Aerobik şartlarda Asetil Koenzim A'ya (asetil CoA) dönüşerek Krebs siklusuna girer. Anaerobik şartlarda ise; laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite dönüşür. Laktat üretimi; eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri

ve deride olmaktadır. Bazal üretilen miktar 0,8 mmol/kg/saat (1300 mmol/gün) olarak kabul edilmektedir. Aköz bir solüsyonda (pH 7.40'da $pK_a=3,9$) laktik asitin tümüyle laktat ve H^+ iyonuna dissosiyeye olması sebebiyle, laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerini tutabilmektedir. Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L'dir ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade eder. İnsanda laktat L-isomeri şeklinde bulunur. Laktat plazmada sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) tarafından tamponlanır. Laktik asitten dissosiyeye olan H^+ iyonları oksidatif fosforilasyon ile ATP üretiminde kullanılabilir. Oksidatif fosforilasyonda bozukluk olduğunda, H^+ iyonları artıp asidoza yol açar. Oksidatif fosforilasyonun devam etmesi sayesinde ağır egzersiz ile oluşan ciddi boyuttaki laktat üretimine rağmen asidoz gelişimi engellenir.

2.5. Karaciğer Nakli

Son dönem karaciğer yetersizliğinin tek küratif tedavisidir. Karaciğer naklinde amaç ortalama yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Günümüzde karaciğer nakli, tüm yaş gruplarında akut veya son dönem karaciğer yetersizliğinde, metastatik olmayan karaciğer kökenli hepatoselüler kanser (HCC), hepatoblastom ve hemanjiyoendoteliomada, karaciğer kökenli metabolik/hematolojik (Hemofili A, B, eritropoetik protoporfiria) hastalıklarda en etkili ve radikal tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Yaşam kurtarıcı olan bu tedavi yöntemi, ömür boyu süren immün supresyon ile birlikte, günümüzün en etkili ve en pahalı tedavi yöntemlerinden de biridir. Karaciğer naklinde sağlam karaciğer için 2 kaynak bulunmaktadır. Birincisi, beyin ölümü gerçekleşmiş olan kişilerin ailelerinin izin vermesi durumunda organlarının alınıp hastalara nakledilmesi (kadavradan karaciğer nakli), ikincisi ise hastanın sağlıklı akrabalarından birinin gönüllü olması durumunda, karaciğerin bir kısmının alınıp hastaya nakledilmesidir (canlı vericiden karaciğer nakli).

2.5.1. Karaciğer Nakli Endikasyonları

Karaciğer nakli endikasyonları aşağıda belirtildiği şekilde sınıflandırılabilir

(18):

1. Akut karaciğer yetersizliği
 - Akut hepatitler (Hepatit A, B, C gibi)
 - Asetaminofen gibi ilaçların kullanımı
 - Otoimmün hepatit
 - Budd-Chiari sendromu
 - Wilson hastalığı
 - Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
 - Reye's sendromu
2. Kronik karaciğer yetersizliği
 - Kronik HBV enfeksiyonu
 - Kronik HCV enfeksiyonu
 - Alkolik karaciğer hastalığı
 - Otoimmün hepatit
 - Kriptojenik karaciğer hastalığı
3. Malign karaciğer hastalıkları
 - Hepatoselüler kanser (HCC)
 - Karsinoid tümör
 - Kolanjiokarsinom
 - Epitoid hemanjiopitelyoma
4. Metabolik karaciğer hastalıkları
 - Wilson hastalığı
 - Herediter hemakromatozis
 - Kistik fibrozis
 - Hemofili A ve B
 - Crigler Najjar sendromu
 - Tip 1 hiperoksaluri
5. Vasküler hastalıklar
 - Budd-Chiari sendromu
 - Venooklüziv hastalıklar

6. Kolestatik karaciğer hastalıkları

- Primer bilier siroz (PBS)
- Primer sklerozan kolanjit (PSK)
- Bilier atrezi
- Byler's hastalığı

7. Diğer hastalıklar

- Polikistik karaciğer hastalığı
- Caroli hastalığı
- Amiloidoz
- Sarkoidoz
- Hepatik travma

Çeşitli indeks ve sınıflamalarla hastalığın ciddiyeti belirlenmekte ve hastaya nakil planlanmaktadır. MELD (Model For End-Stage Liver Disease) skoru >10 puan ve CHILD (Child Turcotte-Pugh) skoru >7 puan olan hastalar karaciğer nakline yönlendirilmektedir (18). CHILD sınıflaması ve bu sınıflamanın varyasyonları, karaciğer hastalıklarında hastaları evrelendirmek, mortalite ve morbiditeyi öngörmek amaçlı kullanılır (Tablo 2.1). Ancak oldukça öznel olduğu için MELD (Tablo 2.2) ve pediatrik hasta grubunda PELD (Tablo 2.3) skorları da kullanılmaktadır (18).

Tablo 2.1. CHILD Sınıflaması (19)

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Bilirubin, mg/dl	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albümin, g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı, saniye	<4.0	4.0-6.0	>6.0
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	I-II	III-IV
Evre	Total Puan	Cerrahi Risk	Sağkalım, %
A	1-6	İyi	85
B	7-9	Orta	60
C	10-15	Kötü	35

Tablo 2.2. MELD Skorlaması

$MELD=3,78 \times \log(\text{Bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 9,57 \times \log(\text{Kreatinin mg/dl}) + 6,4$	
MELD Skoru	Mortalite (%)
< 9	2
10-19	5
20-29	20
30-39	50
≥ 40	70

Tablo 2.3. PELD Skorlaması

PELD Skoru: $0.436[\text{yaş}(<1 \text{ yıl})] - 0.687 \times \text{Log}(\text{albümin gr/dl}) + 0.480 \times \text{Log}(\text{total bilirubin mg/dl}) + 1.87 \times \text{Log}(\text{INR}) + 0.667[\text{büyüme geriliği}(< -2\text{Std. deviasyon})]$
--

2.5.2. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları

Aşağıda bildirilen klinik durumlarda karaciğer nakli kontrendikedir (18):

- 1- *Ciddi kardiyopulmoner hastalıklar:* Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ≥ 50 mmHg ise karaciğer nakli için kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır. Bu hastalarda postoperatif mortalite %100 olarak bildirilmektedir. PAB'ın 30-50 mmHg olduğu durumlarda ise mortalite yaklaşık %50'dir. PAB ≤ 35 olan hastalar nakil için uygun adaylardır. Semptomatik koroner arter hastalığı, ciddi valvüler kalp hastalığı, ventriküler disfonksiyonu olan aort stenozlu hastalarda nakil yapılması kontrendikedir.
- 2- *Aktif alkol ve madde kullanımı:* Kesin kontrendikasyondur. Ancak en az 6 ay alkol ve madde kullanılmaması durumunda, karaciğer nakli için aday olabileceği kabul edilmektedir.
- 3- *Psikososyal destek:* Karaciğer rejeksiyonunun önlenmesi için hastanın postoperatif dönemde iyi bakılması ve gerekli immünsüpresif desteği alması gerekmektedir. Bu nedenle psikososyal destek sağlanması mümkün olmayan hastalarda işlem kontrendikedir.
- 4- *Yaş:* İleri yaş grubu, koroner hastalıkların artmış oranda görülmesi nedeniyle istenmemektedir. 60-65 yaş üstü hasta grubuna bakıldığında 1 ve 5 yıllık yaşam oranı daha genç hasta grubuna göre daha düşük bulunmuştur (20).

Birçok merkezde 70 yaş, sınır olarak kabul edilmekle birlikte ileri yaştaki hastalara marjinal donörlerden alınan karaciğerler nakledilebilmektedir.

5- *Obezite*: Artmış kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle VKİ 40'ın üzerinde olan hastalarda postoperatif mortalite yüksektir. VKİ >35 olan hastalarda merkezler arasında farklı yaklaşımlar mevcuttur (21).

Ayrıca pnömoni, sepsis, osteomyelit gibi enfeksiyonlar nakil öncesi tedavi edilmesi gereken, tedavi edilemediği hallerde kontrendikasyon oluşturabilecek durumlardır.

2.6. Karaciğer Naklinde Cerrahi Süreç

Cerrahi öncesinde hazırlık aşamasında gerekli klinik muayene ve laboratuvar testleri yapılmalıdır. Standart kan testleri olarak; tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri (özellikle karaciğer fonksiyon testleri), PT (Protrombin zamanı), PTT (Parsiyel tromboplastin zamanı), INR (Uluslararası düzeltme oranı), viral seroloji ve kan grubu tayini bakılmalıdır (22). Ayrıca akciğer grafisi, abdominal bilgisayarlı tomografi, abdominal doppler ultrasonografi (USG), elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), 50 yaş üzerindeki hastalarda kolonoskopi, kardiyak stres testi, kadınlarda mamografi ve Papanikolaou (PAP) smear testi değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda solunum fonksiyon testleri (SFT) ve koroner anjiyografi de yapılarak detaylı solunum ve dolaşım sistemi araştırması gerçekleştirilmelidir (22).

Karaciğer Naklinin Cerrahi Evreleri

Diseksiyon Fazı

Pre-anhepatik faz olarak da isimlendirilir. Hasta karaciğer çevresindeki vasküler yapılar (suprahepatik vena kava, infrahepatik vena kava, portal ven ve hepatic arter) ve koledok kanalı serbestleştirilir. Çoğunlukla karaciğer çevresi ile diyafram ve sağ üst kadrandaki retroperitoneal yapışıklıklar da diseke edilir. Bu dönemde karaciğerin manipülasyonu sonucu venöz dönüşün engellenmesi nedeniyle hipotansiyon görülebilir. Batındaki asitin operasyon başlangıcında boşaltılması da hipovolemi ile birlikte ani hipotansiyona neden olabilir. Kanama,

pre-anhepatik faz boyunca görülen en önemli sorundur. Bu aşamada kanamanın derecesini koagülasyon sisteminin durumu, portal hipertansiyonun şiddeti ve süresi, retroperitoneal yapışıklıklar ve daha önce geçirilmiş operasyon olup olmaması etkiler. Operasyonun bu safhasında uygun sıvı ve gerekliyse kan ve kan ürünlerinin replasmanı hayati öneme sahiptir (23,24).

Anhepatik Faz

Alıcı karaciğerin çıkarılması sırasında tercih edilen yöntem, hemodinamik açıdan çok farklı sonuçlar meydana getirebilir. Anhepatik döneme geçiş sırasında hepatic arter, portal ven ve safra yolları klemplenirken iki farklı yöntem uygulanabilir. Konvansiyonel yöntem ile infrahepatik ve suprahepatik vena kava, portal ven ve hepatic arterin klemplenmesi sonucu tam oklüzyon görülür ve kalp debisi (CO) kollateral dolaşıma bağımlı kalır. Bunun sonucunda CO %50 kadar azalır ve ciddi hipotansiyon görülür. Bu esnada hastaların büyük kısmında vazopressör ve inotrop ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Vazopressör ve inotrop tedavinin yanı sıra, gerekli sıvı replasmanı ile yaklaşık bir saat kadar inferior vena kavanın klempli kalması mümkün olabilir. Ancak bu sürenin bir saatten fazla sürmesi durumunda mevcut tedavilere rağmen orta arter basıncı ve miks venöz oksijen saturasyonunda düşme meydana gelir. İleri evre karaciğer yetersizliği olan hastalar, kaval oklüzyona sekonder ciddi hemodinamik değişiklikler gösterebildiği için test klempini uygulanır. Test klempini, anastomozların tamamlanmasına kadar kalacak klemplerin koyulmasından önce inferior vena kavanın geçici olarak kapatılmasıdır. Bu yaklaşım, ortaya çıkması muhtemel hipotansiyonun boyutu ve vazopressör ihtiyacı hakkında bir öngörü oluşturur (23,24). İkinci yöntem, Piggy-Back tekniği olarak adlandırılan ve vena kavaya yan klempleme yapılan yöntemdir. Piggy-Back tekniği, vena kavanın kısmi olarak kapatıldığı, daha iyi hemodinamik sonuçların görüldüğü bir yöntem olmasına rağmen, cerrahi ekip için önemli güçlükleri mevcuttur ve bazı teknik komplikasyonları mevcuttur. Bu yöntemde hastanın kalp debisi korunur, çünkü vena kavadan akım devam etmektedir. Vena kavayı total klemplemeden operasyonun yapılması, vena kava oklüzyonuna bağlı venöz dönüşün bozulması nedeniyle CO'un düşmesini engeller. Böylece, sistemik vasküler rezistansın aynı oranda artması ve renal perfüzyonun azalması önlenir.

Ayrıca, abdominal organlar portal ven akımının kesilmesi sonucu gelişen venöz konjesyondan korunmuş olur (25). Her iki teknik de hastanın mevcut durumuna göre karar verilerek seçilmekte ve uygulanmaktadır.

Anhepatik faz boyunca hemodinamiyi yeterli perfüzyonu sağlayabilecek durumda tutabilmek amacıyla uygulanan agresif sıvı yönetimi, fazın sonunda kardiyak önyükün ani artışına neden olabilir. Aşırı sıvı yüklenmesi; kardiyopulmoner dekompanseasyon, karaciğer ve intestinal yapılarda ödem riskini artırır. Portal ven klempinin kaldırılıp, splanknik dolaşımdaki kanın, yeni nakledilen karaciğere gitmesi reperfüzyon fazının başlaması anlamına gelmektedir (23,24).

Reperfüzyon Fazı

Nakledilen karaciğerdeki vasküler klempelerin kaldırılması ve bunu takip eden erken dönem, en kritik dönemdir. Portal ven klempinin kaldırılmasını takiben belirgin hemodinamik instabilite, hatta kardiyak arrest görülebilir. Aritmi, ciddi bradikardi, ciddi hipotansiyon ve hiperkalemik arrest meydana gelebilir ve anestezi yönetiminde kardiyak stabilizasyon çok önemlidir. Reperfüzyondan önce 10 mg/kg metilprednizolon (üst sınır 500 mg), immunsupresyon ve iskemi-reperfüzyon hasarından korumak amacıyla yavaş i.v infüzyon şeklinde uygulanır. Bu dönemde ayrıca hepatik arter ve safra yolları anastomozları tamamlanır. Hepatik arter anastomozu genellikle uç-uca anastomoz şeklinde yapılır ancak anatomik varyasyonların buna izin vermediği durumlarda aortadan aşan greft tekniği de kullanılabilir. Safra drenajı genellikle koledokokoledokostomi ile yapılır, bazen R&Y koledokojejunostomi de uygulanabilir. Yeni nakledilmiş olan karaciğer dokusunun çalıştığı, safra üretiminin görülmesi ile anlaşılır. Operasyon sonlandırılırken batının kapanması esnasında hipertansiyon gelişebilir (23,24).

2.7. Karaciğer Nakli Alıcılarında Anestezi Yönetimi

Karaciğer nakline karar verildikten sonra, nakil ekibi karaciğer alıcısının fonksiyonel durumunu dikkate almalıdır. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastaların mümkün olan en uygun koşullarda operasyona alınması çok önemlidir.

A- Preoperatif Değerlendirme

Uygun alıcı seçimi ve alıcının iyi hazırlanması başarılı bir nakil için gerekli ilk adımdır. Hastaların çoğu karaciğer hastalığı nedeniyle kontrol altındadır; ancak tüm organ fonksiyonlarını etkileyebilecek patofizyolojik değişikliklere sahip olabilirler (26).

1- Kardiyovasküler Sistem Değerlendirilmesi

Transplantasyon kriterlerinin genişletilmesinden beri daha ileri yaştaki hasta popülasyonu da nakil adayı haline gelmiştir. Bu hastalarda, eşlik eden kardiyak hastalıklar perioperatif dönemde ciddi komplikasyonların kaynağı olabilir. Koroner anjiyografi altın standart olmasına rağmen, kontrast madde uygulanması zorunluluğu nedeniyle tercih edilmeyip, bunun yerine transtorasik EKO ve stres testi kombinasyonu kullanılabilir. Son dönem karaciğer hastalarına egzersiz testi uygun değildir. Bu yüzden farmakolojik stres testi, stres EKO ve myokardiyal perfüzyon testi seçilebilir. Dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) birçok merkezde, pulmoner hipertansiyon ve valvüler kapak hastalıklarının tanısında da etkin olması açısından tarama testi olarak kullanılabilmektedir (27). Alkolik karaciğer hastalıkları, amiloidoz, hemakromatozis ve Wilson hastalığında, noniskemik kardiyomyopati görülebilir. Hipertrofik kardiyomyopati nadir görülmesine rağmen sol ventrikül akımında obstrüksiyona neden olabilir (28). Portopulmoner hipertansiyon (PPH), artmış perioperatif mortalite ve sağ kalp yetersizliği ile ilişkilidir (29).

2- Solunum Sistemi Değerlendirilmesi

Karaciğer hastalıklarında restriktif akciğer hastalıkları, intrapulmoner şantlar, pulmoner hipertansiyon, ventilasyon-perfüzyon anormallikleri gibi birçok respiratuar komplikasyon görülebilir. Asit, plevral efüzyon nedeniyle görülen restriktif akciğer hastalıklarında hipoksemi görülür. Vazodilatatörlere cevap veren PPH varlığı, karaciğer nakli için kontrendikasyon oluşturmaz (24).

3- Hematolojik Sistem Değerlendirilmesi

Karaciğer, fizyolojik hemostaz koşullarında protrombin, fibrinojen, faktör V, VII, IX, X, protein S, protein C ve antitrombin III, plazminojen, α 2-anti-plazmin sentezler ve aktive olmuş koagülasyon faktörlerinin temizlenmesini sağlar. Karaciğer hastalıklarında tüm koagülasyon faktörleri azalır. Hastaların %70'inde trombositopeni görülür. Prohemostatik ve antihemostatik sistem arasındaki denge bozulur. PT, PTT ve trombosit sayısında normal değerlerden sapmalar prokoagülan mekanizmalardaki bozukluğu gösterir. Bu hastalarda koagülasyon inhibitörü yollarındaki bozuklukların mekanizmaları halen net değildir. Bu sistemlerdeki instabilite öngörülemediği için taze donmuş plazma (TDP), platelet ve diğer kan ürünleri cerrahi öncesi hazır bulundurulmalıdır. Preoperatif koagülopatinin ciddiyeti ile intraoperatif kan ve kan ürünleri ihtiyacı arasında yakın korelasyon mevcuttur (30).

4- Santral Sinir Sistemi Değerlendirilmesi

Karaciğer hastalıklarında görülen hepatik ensefalopati hastada ciddi sersemlik, derin koma, yanıtızsızlık bulguları ile kendini gösterebilir. Diüretik tedavi, gastrointestinal kanama, enfeksiyonlar ve karaciğer hastalığındaki ilerleme ensefalopatinin kötüleşmesine neden olan faktörlerdir. Akut fulminan hepatit olgularında %50 oranında serebral ödem görülür. Kronik karaciğer hastalarında kortikal atrofi ve nonspesifik değişiklikler olabilir. Preensefalopatik hastalarda benzodiazepinlerden kaçınılmalı, 3. ve 4. derece ensafalopatide serebral perfüzyon basıncının 60 mmHg üzerinde tutulabilmesi için intrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılmalıdır (30).

5- Renal Sistem Değerlendirilmesi

Hepatik yetersizlikle görülen en yaygın üriner sistem patolojisi, hepatorenal sendromdur. Proteinüri, hipovolemi ve renal hipoperfüzyonun neden olduğu hemodinamik bozukluklar görülür. Splanknik vazodilatasyonu geliştiren vazokonstriktör ajanlar ile tedavi, endojen vazokonstriktör maddelerin azalmasını sağlayarak renal kan akımının artmasına neden olabilir (31,32). Tanı amacıyla kontrast madde kullanımı ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. Henüz ilerlememiş renal hastalıkların, postoperatif dönemde kötüleşebileceği düşünülmeli ve dikkat edilmelidir (33).

6- Gastrointestinal Sistem Değerlendirilmesi

Özefagus varisleri, PPH, asit son dönem karaciğer hastalıkları ile birlikte sıklıkla görülebilen durumlardır. Gastrik boşalmada gecikme, anestezi indüksiyonunda komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle aspirasyon profilaksisi için uygulanacak premedikasyonda ranitidin, metoklopramid, partikülsüz antiasitler kullanılabilir (34).

7- Endokrin Sistem Değerlendirilmesi

Karaciğer hastalıklarında glukoz intoleransı ve insülin rezistansı gelişmektedir. Serum insülin seviyesi, hipersekresyon ve azalmış klirens nedeniyle artar. Buna ek olarak akut fulminan hepatitte glikojen depolarının tükenmesi ve azalmış glukoneogenez ile birlikte ciddi hipoglisemi meydana gelebilir. Albumin düzeylerinde önemli düşmeler görülebilir (< 2 gr).

8- İlaç Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Tüm plazma proteinleri, özellikle plazma onkotik basıncının ana unsuru olan albümin, karaciğerde üretilir. Albümin seviyesinin < 2 gr/dl olması intravasküler ve ekstrasvasküler alanda sıvı şişmelerine ve bunun sonucunda ilaçların dağılım hacminde artışa neden olur (örn: nöromusküler ilaçlar). İntravasküler sıvı ve ilaç dağılım hacmindeki artış, opioidler gibi anestezi ilaçlarının etki süresinin uzamasına neden olabilir. Globulin bağlanmasıındaki artış nedeniyle de bazı ilaçlara direnç gelişebilir. Anestezi indüksiyonunda bu ilaçların daha yüksek dozlarda uygulanması gerekebilir. Tam tersine, albümin seviyesinde azalma, bazı ilaçların serbest formlarında artış sonucu uzamış etkiye neden olabilir (34).

B- Premedikasyon

Genellikle ilerlemiş hepatik ensefalopatisi olmayan hastalarda uygulanır. Yetişkin hastalarda oral diazepam 5-10 mg, lorazepam 2-3 mg kullanılabilir. Pediatrik hastalarda 0,1-0,2 mg/kg oral diazepam kullanılabilir. Koagülopati nedeniyle intramusküler (i.m) enjeksiyondan kaçınmak gerekir. Tüm hastalar tok, hatta dolu mide olarak kabul edilmeli, bu nedenle operasyon öncesi H₂ reseptör blokörleri ve partikülsüz antiasitlerin kullanımı düşünülmelidir (34).

C- Monitörizasyon

Standart monitörizasyon kabul edilen EKG, puls oksimetri, kapnografi gibi noninvaziv monitörizasyona ek olarak vücut sıcaklığı ve idrar miktarı da yakın takip edilmelidir (26). Ciddi koagülopati, masif kan kaybı, ısı değişiklikleri, hemodinamik instabilite ve diğer organ disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve takibi için ise invaziv monitörizasyon yapılmalıdır. Bu hastalarda arteryel kateterizasyon (sistemik kan basıncı, sık kan gazı örnekleme amacıyla), santral venöz kateterizasyon (SVK) ve pulmoner arter kateterizasyonu (PAK) önerilebilir (Tablo 2.4) (35).

Tablo 2.4. Karaciğer naklinde monitörizasyon (26,35)

- EKG
- Pulse oksimetre
- Kapnograf
- Isı probu
- Arteryel kateter
- Santral venöz kateter
- Pulmoner arter kateteri (PAK)
- Transözefagial EKO (TEE)

EKG: Karaciğer nakli sırasında elektrolit düzeylerindeki hızlı ve önemli değişikliklerin erken fark edilebilmesi için EKG takibi çok önemlidir. Acil tedavi gerektirecek kardiyak bozuklukları gösterir. Bu hastalarda reperfüzyon sırasında hiperkalemiye bağlı ölümcül ventriküler fibrilasyon görülebilmektedir (30).

Arteryel Kateterizasyon: Vena Kava'ya klemp konulması, ani kan kaybı, reperfüzyon gibi ani hemodinamik değişikliklerin olabildiği durumların devamlı takibi için invaziv monitörizasyon gereklidir. Ayrıca; kan gazları, tam kan, biyokimyasal parametreler ve koagülasyon testlerinin kan örneklemelerinin arter kanülasyonundan yapılması avantaj sağlar ve komplikasyonları azaltır. Hipotansif durumlarda, radial arter basıncı aortik basınçtan daha düşüktür. Femoral arter sistolik basıncı radial arter basıncından daha yüksektir ve vazokonstrüktör ajanların kullanımı bu durumlara göre varyasyon gösterir (36). Çoğunlukla çift arteryel kateter takılması önerilir.

Santral Ven ve Pulmoner Arter Kateterizasyonu: Birçok merkezde karaciğer nakli esnasında standart monitörizasyon olarak kabul edilmektedir. Karaciğer nakli alıcıları hiperdinamik dolaşıma sahip hastalardır. Hiperdinamik dolaşım artmış CO, azalmış periferik vasküler rezistans ve arteryel basınç ile karakterize bir durumdur (37,38). Karaciğer nakli sırasında yeterli sıvı replasmanı, doku perfüzyonunu sürdürmek için gereklidir. Operasyonun fazları arasında görülen farklılıklar nedeniyle santral venöz basınç (SVB) ölçümü kısıtlı değere sahip olmasına rağmen, SVB değerinin düşük değerlerinin korunması özellikle kan kaybını azaltmak ve karaciğer konjesyonunu önlemek için gereklidir. Karaciğer nakli esnasında SVB'nin 5 mmHg'dan yüksek olduğu durumlarda, kan kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (39). SVB'nin düşük olması karaciğerden venöz drenajın artmasına ve dolayısıyla kesit yüzeyinden kanamanın azalmasına yol açabilir. Bilindiği gibi fazla miktarda kan kaybı sepsis ve düşük greft ömrü ile ilişkilendirilmiştir (40,41). Karaciğer nakli sonrasında ana amaç organ perfüzyonunu muhafaza edebilecek optimal şartları sağlamaktır. Bunu sağlamak için SVB düzeyinin kaç olması gerektiği hala tartışılmaktadır. Bazı nakil merkezlerinde SVB'nin 5 mmHg'nın üzerinde olduğu durumlarda greft karaciğerde konjesyon geliştiği ve SVB'nin düşük tutulması gerektiği savunulurken, birçok merkez orta arter basıncını 70 mmHg, SVB'ı 10-12 mmHg ve pulmoner kapiller "wedge" basıncını 15 mbar düzeyinde tutmayı amaçlar. Santral ven kateterizasyonu, anestezi indüksiyonundan önce yapılabilir. Ancak atelektazi, plevral efüzyon, ensefalopati ve aşırı asit varlığı gibi durumlarda hastalarda solunum sıkıntısı olabilmektedir ve bu durum, hastanın kateterizasyon işlemi sırasında yapılan Trendelenburg ve baş pozisyonu manevralarını tolere etmesini güçleştirmektedir (42). Günümüzde PAK'nin indüklediği ventriküler aritmiler nedeniyle daha noninvaziv yöntemler önerilse de preoperatif böbrek yetersizliği, solunumsal problemler ve hemodinamik bozukluk olması durumunda sürekli kalp debisi ve sistemik vasküler direnç (SVR) monitörizasyonu amacı ile PAK kullanılması yararlı bulunmaktadır (42).

Transözefagial EKO: Göreceli olarak noninvaziv olan bu teknik, kalp kapaklarını, ventrikül fonksiyonlarını görsel olarak değerlendirmeyi ve emboli tanısını hızla kesinleştirme şansını tanıdığı için kardiyak monitörizasyonda giderek artan oranda tercih edilmektedir (43). Dikkatli yerleştirilerek, özefagus varisleri olan hastalarda bile güvenle kullanılabilir (44).

Vücut Sıcaklığı: Karaciğer naklinde yapılan geniş insizyon ve operasyonun uzun sürmesi, hastalarda hipotermi riskini artırır. Hipotermiyi önlemek için ısıtıcı battaniye, baş ısıtıcı cihazlar, havanın ısıtılması, hastaya giden sıvıların ısıtılması ve sıvı kaybını önlemeye yönelik uygulamalar yapılmalıdır (26).

Geniş Damar Yolu: Operasyonda gelişebilecek ani ve masif kanamalarda kullanılabilmesi için geniş damar yolu takılmalıdır. Eğer hastada tam inferior vena kava obstrüksiyonu yapılacak ise, damar yolu için üst ekstremité kullanılmalıdır. Venovenöz-bypass uygulanması durumunda bu damar yolu kanın dönüşü için de kullanılabilir. Periferik veya santral olarak genellikle iki adet olmak üzere 8F veya geniş branül tercih edilmelidir. Hızlı ve ısınmış (37°C, 1,5 L/dk) olarak kan ve sıvı verebilecek hızlı infüzyon seti de hazır bulundurulmalıdır (45).

Diğer Monitörizasyonlar: Tüm hastalara nazogastrik (N/G) tüp ve idrar sondası yerleştirilmelidir. Bu hastalarda özefagus varisi ve koagülopati olasılığı nedeniyle N/G tüp dikkatli bir şekilde takılmalıdır (45).

Diğer Dolaşım Monitörizasyonları: Son zamanda, bu alandaki teknolojik gelişmeler, invaziv olmayan ve daha az invaziv olan yeni hemodinamik monitorizasyon metodlarını ortaya çıkarmıştır. Bu monitorizasyonlarla elde edilen veriler hastanın Frank-Starling eğrisinde (preload) nerede olduğunu göstererek hastanın sıvı durumunu belirtir ve ayrıca CO, myokardiyal kontraktile, SVR ve pulmoner vasküler sistem ile ilgili fikir verir. LIDCO (lityum dilüsyon yöntemi) ve PICCO (termodilüsyon yöntemi) adı verilen, puls kontür analizi ile CO ölçebilen cihazlar bahsedilen modern monitörizasyon araçları arasında sayılmaktadır. Bu cihazların kalibrasyonu dilüsyon yöntemleriyle yapılırken, periferik arter kanülü

yardımıyla, her vuruda atım hacminin, basınç trasesinin matematiksel bir algoritmayla hesaplanması sağlanmaktadır.

D- Anestezi İndüksiyonu

İlaç metabolizması ve temizlenmesi, hepatositlerdeki sitokrom P450 sistemi ve karaciğer kan akımına bağlıdır. Hastalığın derecesine göre ilaç etkileri değişmektedir. İlaç etkilerinin dikkatli takibi ile koagülasyon profili, intravasküler hacim, hastaların genel hemodinamik durumu göz önünde bulundurulmalı ve ilaçlar titre edilerek verilmelidir (34). Preoksijenizasyon sonrası hastanın hemodinamik durumuna göre hipnotik ajanlardan biri seçilmelidir. İnvaziv monitörizasyon eşliğinde, tiyopental veya ketamin titre edilerek verilebilir, ayrıca minimal hemodinamik yanıt ve amnezik etkileri nedeniyle midazolam tercih edilebilir. Batın açılana kadar ventilasyon kolaylığı için yarı baş yukarı pozisyonu verilmesi gerekebilir. Renal disfonksiyon ile giden hepatik yetersizlikte potasyum seviyesinin yükselmesi, süksinilkolinin kullanılmasını engeller (35). Ekstraselüler hacim artışı, albümin seviyesinin düşmesi, bilirubin ve diğer metabolitlerin artışı nondepolarizan kas gevşeticilerin ilk doz ihtiyacını artırır ve etki süresinin uzamasına sebep olur. Organ bağımsız eliminasyonu ve histamin salınımına sebep olma etkisi az olduğu için sisatrakuryum ve atrakuryum tercih edilir ancak diğer nondepolarizan kas gevşeticiler de güvenle kullanılabilir (45). İntraoperatif düşük tidal hacim (6-8 ml/kg) uygulanması ve pozitif ekspirasyon sonu basınçtan kaçınılması, kalp ön yükünü düşürebilir ve kanama riskini azaltabilir (46). Anestezi idamesinde inhaler olarak hava-oksijen karışımı içinde sevofluran veya desfluran kullanılabilirken, buna ek olarak remifentanil veya fentanil infüzyonu tercih edilebilir (47). Desfluranın etkileri tartışmalıdır. Deneysel bir çalışmada desfluranın 1 MAK üzerinde doz bağımlı olarak hepatik kan akımını azalttığı gösterilirken, insan çalışmalarında ise hepatik akım üzerine isoflurana göre daha iyi etkileri olduğu belirtilmiştir (34). Bir başka çalışmada desfluran ve sevofluran karşılaştırılmış, her ikisinde de hepatik fonksiyonların korunduğu ancak splanknik kan akımının azaldığı, hepatoselüler bütünlük için gerekli olan oksijen sunumun bozulduğu belirtilmiştir (24). Başka bir çalışmada sevofluran metabolitleri açısından değerlendirilmiş ve karaciğer nakli esnasında metabolitlerin böbrekler üzerinde

minimal etkileri olduğu görülmüştür (48). Propofol, fulminan hepatit gibi kafa içi basıncının arttığı durumlarda iyi bir alternatif olabilir. Anhepatik fazda diseksiyon fazına göre propofolün yıkımı azalır ancak greft fonksiyon görmeye başladığında hızlıca metabolize olur (49). Restriktif intraoperatif sıvı yönetimi ve erken ekstübasyon uygulaması ile yeni karaciğer fonksiyonlarında hızlı bir derlenme görülür. Greft karaciğerin erken derlenmesi, hastanın da erken derlenmesi anlamına gelmektedir. Erken ekstübasyon iyi tolere edildiği ve genellikle güvenli olduğu görüldüğü için, günümüzde tercih edilmektedir (34).

E- Hemodinamik ve Hematolojik Yönetim

Karaciğer nakli sırasında yapılan girişimler, uygulanan medikal tedavi ve karaciğer fonksiyonlarındaki değişkenlik nedenleri ile her evrede uygulanması gereken hemodinamik yönetim ve hematolojik takip farklılıklar gösterir (Tablo 2.5).

Preanhepatik Faz (Diseksiyon Fazı)

Diseksiyon fazı olarak da bilinir. Litrelerce asit drenajı, karaciğerin manipülasyonu, venöz dönüşün geçici obstrüksiyonu, hemodinamik instabiliteye neden olur. Bu dönemde en önemli sorun kanamadır. Preoperatif kan hazırlığı, intraoperatif izovolemik hemodilüsyon, düşük SVB düzeyinin sağlanması, hipotermi ilişkili koagülopatiyi önlemek için normoterminin korunması gibi yöntemler kan kaybı yönetiminde uygulanır (50). TDP, eritrosit süspansiyonu ve platelet hazır olarak bulundurulmalıdır. Bu aşamada koagülasyonun değerlendirilmesi için tromboelastogram (TEG) ve standart laboratuvar testleri (PT, fibrinojen ve platelet sayımı) kullanılabilir. Koagülasyon parametrelerinin monitörizasyonu merkezler arasında değişmekle birlikte PT, INR, PTT, fibrinojen ve platelet sayımı birçok merkezde kullanılır. Amerika’da yapılan bir çalışmada, TEG yaklaşık %33 merkezde kullanılırken, aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT: Activated Clotting Time) kullanım oranının %18 olduğu bulunmuştur (51). Bu aşamada kanama fazla olmadıkça koagülopati için agresif tedavi uygulaması önerilmemektedir. Bazı merkezler, ortalama 2 ünite eritrosit replasmanı gibi düşük transfüzyon oranlarına sahiptir (52). Özellikle son dekatta kan ürünleri ihtiyacı giderek azalmakta, hatta hiç kan ürünü verilmeden gerçekleştirilen operasyon sayısı

gitgide artmaktadır. Çünkü kan transfüzyonlarının; sıvı yüklenmesi, hipotermi, hipokalsemi, hiperkalemi, asit-baz dengesizliği, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, kontamine ürün transfüzyonu, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, alerjik reaksiyonlar, anafilaksi gibi ciddi yan etkileri bulunmaktadır (27,46). Diüretikler, dilüsyonel anemiye bağlı uygunsuz kan transfüzyonlarını önledikleri için kan ve kan ürünleri kullanımını azaltabilir. Mannitol, antioksidan etkileri yanında fibrotik karaciğerde kan akımının konjesyonu nedeniyle oluşan ve abdominal organlarda biriken serbest sıvının atılmasını sağlar. Özellikle hepatorenal sendromda faydalı olduğu bilinmektedir. Klempleme öncesinde veya anhepatik faz esnasında kullanılabilir (53). Kalsiyum klorid uygulanması, karaciğer fonksiyonel halde değilken, sitrattan zengin kan ürünlerinin verilmesi sonucu oluşabilecek sitrat intoksikasyonundan korunmayı sağlar (54).

Anhepatik faz

Anhepatik faz, karaciğere giden kan akımının oklüzyonu ile başlar ve greft perfüzyonu ile bu faz sona erer. İnferior vena kava ve portal venin klemplenmesi, hepatic vasküler yapıların bölünmesi venöz dönüşü azaltarak kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Distal venöz basınç artışı renal perfüzyonu bozabilir, kanamayı arttırabilir, barsaklarda ödem ve iskemiye neden olabilir. Venövenöz bypass (VVB) hemodinamik stabiliteyi korur, kan kaybını azaltır ve anhepatik faz için daha fazla süre sağlar. İlk başarılı VVB 1984 yılında bildirilmiştir (55). VVB sadece bazı merkezlerde kullanılmaktadır. VVB'nin hemodinamik instabiliteyi ve anhepatik fazda kan kaybını azaltması, intraoperatif renal fonksiyonları ve akut fulminan yetersizlik olan hastalarda beyin perfüzyon basıncını kan basıncındaki ani dalgalanmalardan kaçınarak sürdürmesi gibi yararları olmasına rağmen, tromboembolizm, hava embolisi, brakial pleksus yaralanması, yanlış kanülasyon gibi morbidite ve mortaliteyi arttıran riskleri de mevcuttur (55,56,57). VVB yapılması, medikal ekibin deneyimine, önceliklerine ve kararına göre tercih edilmektedir. Vazopressörlerin kullanımıyla beraber sıvı kısıtlı idame yaklaşımı VVB'ye alternatif olmuştur. Norepinefrin ve vazopressin kan dolaşımını kabul edilebilir aralıkta tutarken, mezenterik kan akımını bozmadan renal perfüzyonun sağlanmasında etkilidirler (58). Hasta karaciğer çıkarıldığında kan ürünlerinin

transfüzyonu sonucu oluşan sitrat yükü metabolize edilemez. Sitratın kalsiyum şelasyonu yapıcı etkisinden dolayı oluşan iyonize hipokalsemi, sekonder olarak miyokard depresyonuna neden olabilir. Hipokalsemiyi önlemek için periyodik olarak kalsiyum konsantrasyonu ölçülerek kalsiyum klorid uygulaması yapılmalıdır. Ayrıca barsaklardan ve vücudun alt bölgelerinden kaynaklanan asit metabolitleri karaciğer yokluğunda temizlenemez ve progresif bir asidoz tablosu gelişir. Sodyum bikarbonat tedavisi arteriyel kan gazı takibi yapılarak verilmelidir. Sodyum bikarbonatın aşırı miktarda verilmesi sonucu hipernatremi, hiperosmolalite ve metabolik alkaloz gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Hipoglisemi görülebilmesine rağmen, çok miktarda kan ürünlerinin transfüzyonu nedeniyle hiperglisemi görülmesi daha sık karşılaşılan bir durumdur. Hipoglisemi görülmedikçe glukoz içeren solüsyonların kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğerde üretilen plazminojen aktivatör inhibitörü yokluğu nedeniyle anhepatik fazda fibrinolizis başlayabilir. Bu fazda plateletler ve koagülasyon faktörlerinde azalma meydana gelir (34). Ciddi hipotansiyon, kalp hızında azalma, SVR azalması ile beraber artan PAB ile görülen post- reperfüzyon sendromu, hızlı bir şekilde birkaç dakika içinde gelişebilir (59). Bu ciddi hemodinamik değişikliklerin altında yatan nedenler karmaşıktır, soğuk ve asidotik içeriğin reperfüzyon esnasında salınımı sonucu görüldüğü belirtilmektedir (60). Reperfüzyonla birlikte iskemisi sırasında üretilen interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi proinflatuar sitokinlerin hipotansiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (61,62).

Neohepatik faz

Greftin venöz anastamozları tamamlandığında inferior vena kava üzerindeki klempler kaldırılır ve karaciğer kanlanmaya başlar. Reperfüzyon esnasında kan potasyum ve hidrojen konsantrasyonu yükselir, kalp ön yükü artar, SVR ve kan basıncı düşer. Reperfüzyon sendromu, ilk olarak 1987 yılında hepatik arterin reperfüzyonunun başlangıcıyla beraber takip eden 5 dk içinde 1 dk'dan uzun süreli sistemik kan basıncında %30'dan daha fazla düşme olması şeklinde tanımlanmıştır (61,63). Yeterli kan hacmi sağlanmasına rağmen; elektrolit ve asit--baz dengesizliği, hipotansiyon, bradikardi yaygın olarak görülür. Bu dönemde iskemik

karaciğerden ksantin oksidaz, sitotoksik oksijen radikalleri gibi miyokardiyal ve selüler hasara neden olabilecek bazı mediyatörler salınır. Alfa agonist etkili ilaçlar gerekli olabilir (64). Reperfüzyon ile ilişkili bu değişiklikler, cerrahi yöntem olarak piggy-back yönteminin kullanılmasıyla, inferior vena kavanın yan klemp ile klemlenmesi ve venöz dönüşüne olanak sağlanmasıyla azaltılabilir (26,65). Oluşabilecek hipokalsemi, hiperkalemi gibi değişiklikler tedavi edilmelidir. Neohepatik fazda oluşan koagülasyon bozuklukları da düzeltilmelidir. Koagülasyon sistemlerinin hem intraselüler, hem de ekstraselüler komponentlerinin değerlendirilmesinde TEG takibi yardımcı olmaktadır. TEG; antifibrinolitik tedavi, kriyopresipitat, TDP, platelet ve protamin gereksinimi hakkında bilgi verir. Fibrinolitik aktivite TEG takibi ile gösterilebilir ve aminokaproik asit uygulanması ile durdurulabilir. Ek olarak, antifibrinolitik ilaçlar ve kriyopresipitat gereksinimi olabilir. Kullanılan antifibrinolitik ajanların güvenilirliği hakkında yapılan bir sistematik derleme ve metaanalizde bu ajanların karaciğer naklinde tromboz gelişimi ile ilişkisi bulunamamıştır (66). Ancak trombotik olay hikayesi olan hastalarda kesinlikle profilaktik olarak antifibrinolitik ilaçlar kullanılmamalıdır. Nadiren hastalarda koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu da görülebilir (67). Kullanılan kan ve kan ürünleri hipervolemik durum oluşturarak paradoksal olarak kan ihtiyacını arttırabileceğinden kanama takibi önemlidir. Ayrıca hipervolemiden kaçınmak için düşük SVB düzeylerinin sağlanması da amaçlanır. Ancak sıvı kısıtlamasına rağmen düşük SVB hedefine ulaşamadığı zaman nitrogliserin kullanımı alternatif tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir (46,68). Karaciğer fonksiyonlarındaki iyileşme belirtileri olarak; kalsiyum ihtiyacında azalma, asidozda iyileşme, idrar çıkışında artış olması, vücut ısısında artış ve henüz ameliyathane odasındaiken karaciğerden safra yapımının görülmesi gibi bazı parametreler sayılabilir. Greft fonksiyon göstermeye başladığında koagülopati kaskadı gelişmeye başlar. Fibrinolizis ve heparin etkisi 2 saat içinde biter, platelet ve koagülasyon faktörlerinin düzeyi artmaya başlar. PT ve PTT değerleri de birkaç gün içinde normal seviyelerine döner (46).

Tablo 2.5. Kanıta dayalı karaciğer nakli protokolü (46)

Preanhepatik Faz (Diseksiyon Fazı)
• Temel testler • IV antibiyotikler • Isıtıcı • Anestezi indüksiyonu • İnvaziv monitorizasyon (arteryel kateter, SVK, PAK) • Düşük SVB (5 cmH₂O), kısıtlı sıvı replasmanı • Vazopressin/norepinefrin, orta arter basıncını >60 mmHg tutmak için • Epinefrin veya dopamin CO'yu korumak için (>5 L/dk) • Ortalama Hemoglobin>7g/dl, platelet>40.000, maksimum amplitüd (MA) (TEG)>45 mm, fibrinojen>100 mg/dl • Klempleme öncesi IV mannitol 0,5 g/kg • Klemplemeden hemen önce: IV heparin 3000-5000 U; SVB 10 cmH₂O'ya artırılmalı
Anhepatik Faz
• Ortalama Hemoglobin>7 g/dl • IV sıvı replasmanı ile SVB 5 cmH₂O tutulur • Vazopressin/norepinefrin orta arter basıncı>60 mmHg ve CO>5 L/dk tutulması için • Asit-baz dengesi • Normokalsemi
Neohepatik Faz
• Reperfüzyon • Normovolemi (SVP 5-10 cmH₂O) • Dopamin/epinefrin CO>5 L/dk • Norepinefrin/vazopressin orta arter basıncı>60 mmHg • Gerekliyse TEE • Ortalama Hemoglobin>7 g/dl, platelet>40.000, fibrinojen>100 mg/dl • TEG: Protamin 30 mg IV, orta arter basıncı>45 mm platelet infüzyonu ile • Erken ekstübasyon

F-Erken ekstübasyon

Erken ekstübasyon yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresini ve toplam tedavi maliyetini düşüren bir uygulamadır. Nakil için bekleyen hastalarda ameliyat sonrası, operasyon odasında ekstübasyon, anesteziistlerin ve cerrahi ekibin hasta yönetimine katkıda bulunmaktadır ve postoperatif azalmış mekanik ventilasyon süresi anlamına gelmektedir (69). Son yıllarda erken ekstübasyon oranı yaklaşık %70-80'lere çıkmıştır (70). Postoperatif pozitif basınçlı ventilasyon ile kombine edilen sedasyon uygulamasının, cerrahi stres yanıtını azalttığı, hemodinamik stabiliteyi geliştirdiği, erken derlenme sağladığı bilinmektedir. Ancak pulmoner vasküler direnci ve dolaylı olarak sağ ventrikül son yükünü arttırmaktadır. Olası

triküspit kapak regürjitasyonu ile greft konjesyonuna neden olabilmektedir (71). Spontan solunum ise intraplevral basıncı azaltır, venöz dönüşü ve hepatik akımı korur, daha iyi bir derlenme sağlar. Hızlı ekstübasyon, karaciğer nakli hastalarında genel olarak güvenlidir ve iyi tolere edilir. Hastaların çoğunda risk faktörlerinden kaçınıldığı takdirde uzamış postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacı azalır (69). Preoperatif risk faktörleri yüksek olan hastalarda erken ekstübasyon komplikasyonlara olabilir. Yeni grefti perfüze eden kandaki oksijen konsantrasyonu azalır. Reentübasyon yapılan hastalarda kanama, tromboz, safra kaçağı gibi komplikasyonların arttığı gösterilmiştir (72). Uzamış mekanik ventilasyon için risk faktörleri istatistiksel bir analizle belirlenmiştir. Bu analize göre ensefalopatisi olan ve VKİ >34 olan hastalar, operasyon odasında ekstübe edilememektedir. Primer greft disfonksiyonu, renal yetersizlik, kardiyovasküler yetersizlik, nörolojik bozukluklar, intraoperatif >12 ünite (Ü) eritrosit replasmanı, pulmoner ödem tablosu olan hastalar, postoperatif ilk 3 saat içinde ekstübasyonu tolere edememektedir. Akut karaciğer yetersizliği olan, retransplantasyon yapılan, greftinde ciddi yaralanma olan, cerrahi öncesi mekanik ventilasyon uygulanmakta olan hastalar ve intraoperatif >15 Ü eritrosit süspansiyonu ve TDP verilen hastalar ise postoperatif ilk 24 saat içinde ekstübasyonu tolere edememektedir (73).

2.8. Hemoreoloji

Kozmetik, gıda ve boya endüstrisi gibi pek çok alanda uygulanan reoloji bilimi, bir akışkanın belirli bir kuvvete maruziyeti sonrasında nasıl şekil değiştirdiğini (deformasyon) ve aktığını (sürekli deformasyon) inceler. Yunanca akış bilimi anlamına gelen reolojinin biyomedikal bilimler dahilinde kana uygulanması hemoreoloji olarak adlandırılmaktadır. Hemoreoloji kanın ve kan hücrelerinin deformasyon ve akışını, farklı durumlarda bu akışa karşı gösterdikleri direnci inceler. Kan yüksek düzeyde özelleşmiş, akan bir dokudur.

Kan dokusunun akışkanlığı temel olarak kanın hücresel elemanlarının hacimsel oranına ve reolojik özelliklerine (örneğin; plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesi) bağlıdır. Ancak, kan akışı üzerine etkili olan kan dokusunun reolojik davranışları akımın meydana geldiği damarın boyutlarına ve akım koşullarına göre değişmektedir. Kan akımı ve doku perfüzyon

değişiklikleri görülen durumlarda, vasküler kontrol mekanizmaları aracılığıyla damar çapı değiştirilerek kompensasyon sağlanır. Ancak damar yapısı veya vazomotor yanıt mekanizmaları patolojik süreç nedeniyle bozulmuşsa (aterosklerozis, sepsis gibi) bu kompensasyon gerçekleştirilemeyebilir (74).

Kanın dokulara ve nihai olarak hücrelere ulaşmasını sağlayan birincil işlevi akış olduğu için kanın hemoreoloji araştırmalarında incelenen en önemli özelliği de iç direncidir. Bu direnç kanın viskozitesi olarak tanımlanmaktadır. ‘Viskoz’ kelimesi Yunancada tutkal anlamına gelmektedir. Hemoreoloji, kanın viskozitesinin farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda nasıl değiştiğini, kanın ve damarların eksojenik maddeler (kimyasallar, ilaçlar) ve tedavi amacıyla kullanılan prostetik araçlar ile etkileşimini inceler. Kan viskozitesi bu güne kadar pek çok hastalıkta çalışılmıştır. Örneğin; yüksek kan viskozitesinin ateroskleroz eğilimini ve kardiyovasküler hastalık oluşması riskini arttırdığı genel kabul görmüş faktörler kadar (hiperlipidemi, obezite vb.) önemli etkisinin olduğu öne sürülmektedir (75). Yüksek kan viskozitesine sahip olmanın etkileri 4860 sağlıklı erkeğin beş yıl boyunca izlendiği Edinburgh arter çalışmasında ortaya konulmuştur. Yüksek kan viskozitesi grubundaki bireylerin, kan viskozitesi normal olan bireylere göre çok daha yüksek oranda major kardiyovasküler olay yaşadıkları tespit edilmiştir (76). Hemoreolojik bulguların normal değerlerden sapması sadece kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmekle kalmamış, tümüyle farklı etiyolojileri olduğu düşünülen şizofreni, bipolar affektif bozukluk ve raynaud sendromu gibi farklı sistemlerin hastalıkları ile de ilişkili bulunmuştur (77). Bu durumlarda hemoreolojik bulgulardaki anormalliklerin sebep mi sonuç mu olduğuna dair farklı yorumlar bulunmakla birlikte kan dolaşımının vücudun her yerine ulaştığı düşünüldüğünde hemoreolojinin tüm dokuların optimal koşullarının idamesinde önemli bir bileşen olduğu daha iyi anlaşılabilir. Hemoreolojik koşulların düzeltilmesine dayanan hemoreoterapinin uveit, derin ven trombozu ve yaşa bağlı makular dejenerasyon gibi mikrodolaşım bozukluklarının yaşandığı hastalıklarda etkinliği araştırılmaya devam edilmektedir (78).

2.8.1. Kan Viskozitesi

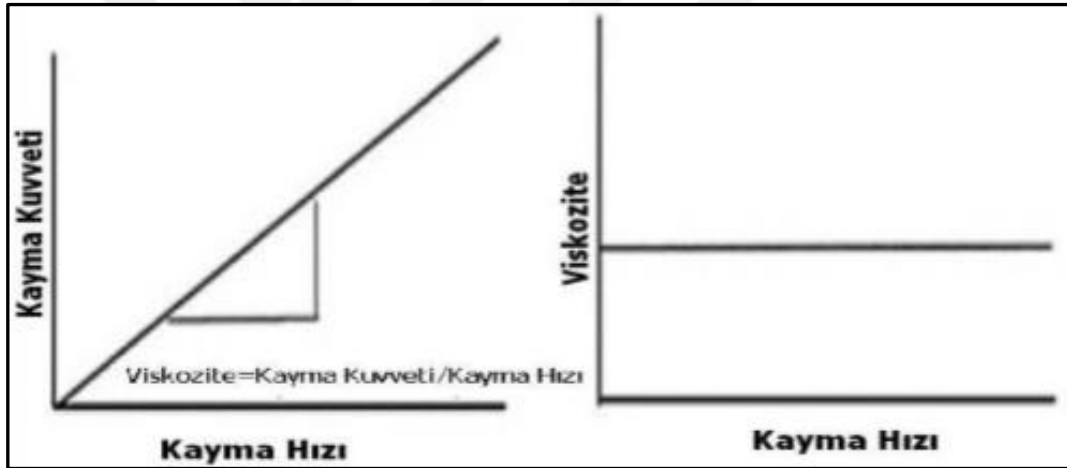
Kan akımına karşı oluşan direncin bileşenlerinin formüle edilmiş hali olan Hagen-Poiseuille Yasası, laminar akım koşullarında direncin (“n” değişkeni ile ifade edilen) viskozite ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir.

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4} \quad (79)$$

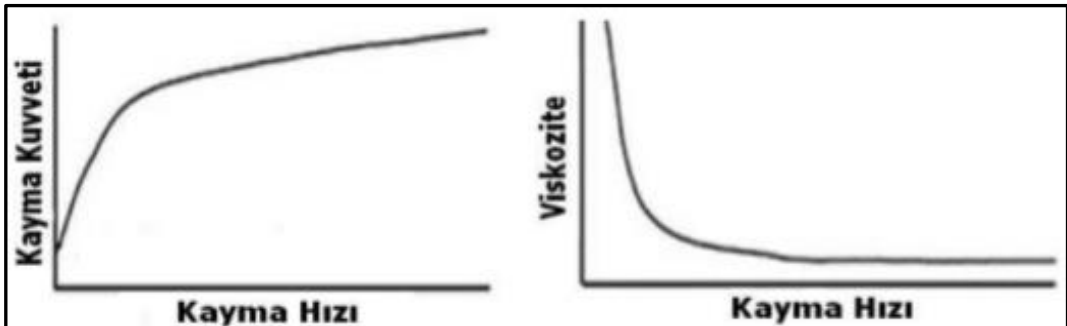
R: Direnç,
n: Kanın viskozitesi,
l: Damarın uzunluğu,
r: Damarın yarıçapı

Sıvılar ve gazlar “akışkanlar dinamiği” kanunlarına göre davranırlar. Sıvıların en temel özelliği iç sürtünme nedeniyle akıma karşı direnç göstermeleridir. “Viskozite” bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç olarak ifade edilir. Türkçede ağıdalılık olarak tanımlanan viskozite (1/akışkanlık) ne kadar yüksek ise, sıvının akmaya karşı o ölçüde direnç gösterdiği ve daha ağıdalı bir yapıya sahip olduğu kabul edilir. Örneğin viskozitesi daha yüksek olan bal, zeytinyağına kıyasla daha yavaş akar. Bir sıvı olarak kanın gösterdiği dirence ise kan viskozitesi adı verilir. Fiziksel ölçümlerde mPa.sn (mili Paskal saniye) cinsinden ifade edilen (1 milipaskal saniyenin sinonimi= 1 cP centipose) viskozite, sıvının birim alanına uygulanan ve sıvının harekete geçmesini sağlayan kayma kuvvetinin sıvıda gözlenen kayma hızına oranı olarak tanımlanır. Uygulanan kuvvet yüksek ancak elde edilen kayma hızı düşük olursa viskozite yüksektir. Sıvılara uygulanan kuvvet sıvıların tabakalar şeklinde birbirlerinin üzerinde hareket etmelerini sağlar. Bu harekete laminar akım adı verilir. Laminar akımı oluşturan bu kuvvet kayma kuvveti (shear stress) olarak adlandırılır. Hareket eden iki sıvı tabakasının arasındaki hız farkı bu tabakalar arasındaki uzaklığa bölündüğünde elde edilen parametre kayma hızı (shear rate) olarak adlandırılır. Viskozite ile ilgili bir diğer konu da sıvıların doğasıyla ilgilidir. Sıvılar Newtonian ve Non-Newtonian olmak üzere ikiye ayrılır. Newtonian sıvılara uygulanan kayma kuvveti ile kayma hızı arasında doğrusal bir ilişki vardır ve bu durum uygulanan her bir birim kuvvetin sıvıda eşit oranda artan bir kayma hızına neden olduğunu ifade eder. Viskozite Newtonian sıvılarda sıvının harekete geçmesi için gerek duyulan kuvvet ile doğru orantılıdır. Newtonian sıvıların viskozitesi kayma hızından bağımsızdır. Su ve plazma bu tür sıvılardandır (Şekil 2.2). Non-Newtonian sıvılar ise sabit sıcaklık

değerinde farklı kayma hızlarında farklı viskozitelere sahip olan sıvılardır (Şekil 2.3). İki tür Non-Newtonian sıvı vardır; kayma hızı arttıkça viskozitesi azalan (shear thinning) ve kayma hızı arttıkça viskozitesi artan (shear thickening). Yüksek kayma hızları arteriyel sistemdeki koşullara karşılık gelirken düşük kayma hızları venöz sistemlerdeki akışa örnektir (80). Tam kan Non-Newtonian bir sıvıdır. Bunun nedeni şekilli elemanlar ve plazmadan oluşan iki fazlı bir sıvı olması sebebiyle içinde yer alan hücrelerin farklı kayma hızlarında farklı fiziksel tepkiler vermesidir. Bir doku olarak kabul edilen kan heterojen bir doğaya sahip olup tek tip hücrelerden oluşmaz. Kanın içerdiği hücrelerin büyük çoğunluğu eritrositlerden oluştuğu için kanın reolojik özelliklerinin büyük ölçüde eritrositlerden etkilendiği söylenebilir. Ancak damar çaplarının hücre boyutlarında olduğu mikrodolaşımda lökosit ve plateletler de etkin rol oynayabilmektedir.

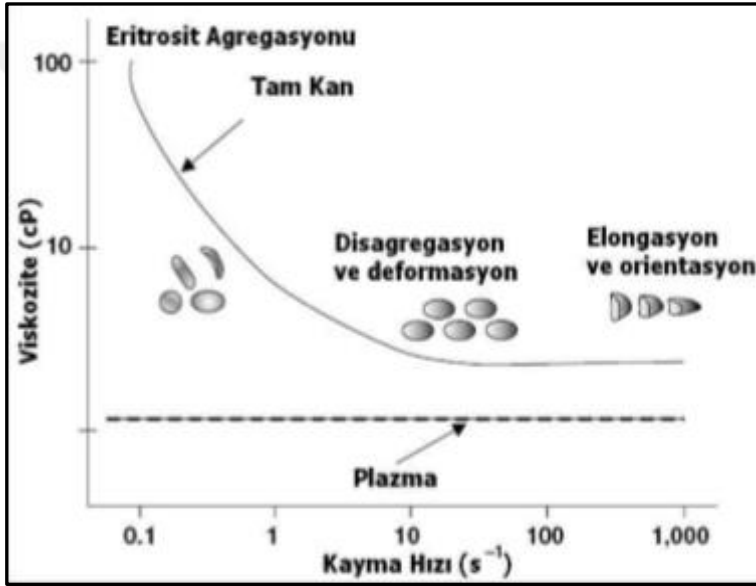


Şekil 2.2. Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi



Şekil 2.3. Kayma incelmesi gösteren türdeki Non-Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi

Kan, plazma ve hücrelerden meydana geldiği için, kan viskozitesi hem plazmanın hem de hücrelerin özelliklerinden etkilenir. Gerek in vivo gerekse in vitro ortamlardaki kan viskozitesinin artan kayma hızlarına tepkileri paralellik gösterir. Bir viskometrede tam kanın viskozitesi incelendiğinde düşük kayma hızlarında viskozitenin düşük olduğu gözlenir, öyle ki eritrositlerin oluşturduğu agregatlar kan viskozitesini artırmaktadır. Kayma hızı arttıkça agregatların dağılması viskoziteyi azaltır. Yüksek kayma hızlarında ise deformabilite özelliği de devreye girmekte ve daha yüksek kayma hızlarında deformabilitenin kan viskozitesini azaltıcı etkisi daha belirgin hale gelmektedir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Tam kanda kayma hızı ile viskozite ilişkisi

Kan viskozitesini etkileyen 4 ana parametre: plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi ve hematokrittir. Kan viskozitesi bir viskometre ile ve bir bütün olarak doğrudan ölçülebilir ancak bu ölçüm genel bir sonuç verir. Kan viskozitesini belirleyen bu dört parametrenin ayrı ayrı değerlendirilmesi daha detaylı veriler elde edilmesini sağlar.

2.8.1.1. Plazma viskozitesi

Plazma, uygun bir antikoagülan ile pıhtılaşması engellenmiş kanın santrifüjlendikten sonra yukarıda kalan kısmıdır. Büyük çoğunluğu sudan oluşan plazma, protein, şeker, elektrolit ve lipit içeren bir sıvıdır. İçerdiği maddeler

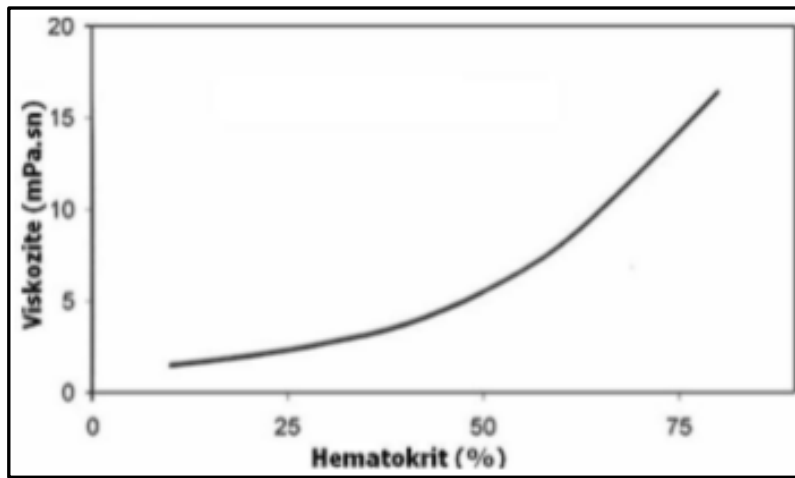
nedeniyle plazmanın 37°C'deki yoğunluğu (1,15-1,35 mPa.sn) aynı sıcaklıktaki suya göre (0,69 mPa.sn) daha fazladır.

Albümin, fibrinojen ve globülinler plazma viskozitesinin büyük kısmından sorumludur. Glikoz ve elektrolitlerin diğer değişkenlere görece az etkisi bulunmaktadır. Plazmadaki proteinler için büyük molekül ağırlığı büyük molekül büyüklüğü anlamına gelmektedir (81). Büyük proteinler plazma viskozitesini daha çok etkiler. Fibrinojen 340,000 Dalton molekül ağırlığı ve asimetrik yapısı ile plazma viskozitesinin önemli belirleyicilerindendir. Çeşitli patolojik durumlarda ve enfeksiyonlarda artan fibrinojen plazma viskozitesinin belirgin olarak artmasına neden olabilmektedir. Plazma viskozitesinin kan viskozitesini belirleyen diğer parametrelere göre en büyük farkı kanın şekilli elemanları olan hücrelerden etkilenmeden doğrudan kan viskozitesine etkide bulunmasıdır. Buna ek olarak plazma viskozitesi yaş, cinsiyet ve anemi gibi faktörlere bağlı değildir. Bunun sonucu olarak tam kan viskozitesini etkileyen bu parametrelerden etkilenmediği için plazma viskozitesi farklı patolojik durumlar arasında ayırım yapmaya izin verir. Plazmanın viskozitesi sıcaklıkla doğru orantılı olarak değişir. Her 1°C'lik azalış plazma viskozitesinin değerinde yaklaşık yüzde 2'lik artışa neden olmaktadır (82). Ancak 27°C altında bu lineer artış bozulmaktadır (83). Plazma viskozitesi dönen (rotational) ve kapiller viskometreler ile ölçülmektedir. Belirli bir sıcaklıkta tutulan metal bir haznenin içine konulan bir sıvının hemen üzerinde dönen bir disk sayesinde hareket etmeye zorlanması ve bu sıvının Newton'un hareket yasaları uyarınca bu hareketi durdurmaya yönelik bir direnç oluşturması söz konusu olmaktadır. Bu direncin ölçülmesi plazmanın ne kadar viskoz olduğunun sayısal göstergesi kabul edilmektedir. Her ne kadar plazma Newtonian bir sıvı olduğu için ölçüm hızının viskoziteyi değiştirici bir etkisi ve önemi olmasa da, bu ölçümlerde plazmanın yüzeyinde oluşan 'yüzey ince tabakasının' sonuçları değiştirme ihtimaline engel olmak için genellikle yüksek kayma hızlarında ölçümler alınmaktadır (84).

2.8.1.2. Hematokrit

Hematokrit Yunanca hemato (kan) ve critos (değerlendirme) kelimelerinden oluşmuştur. Kanın içindeki şekilli elemanların hacminin toplam kan hacmine

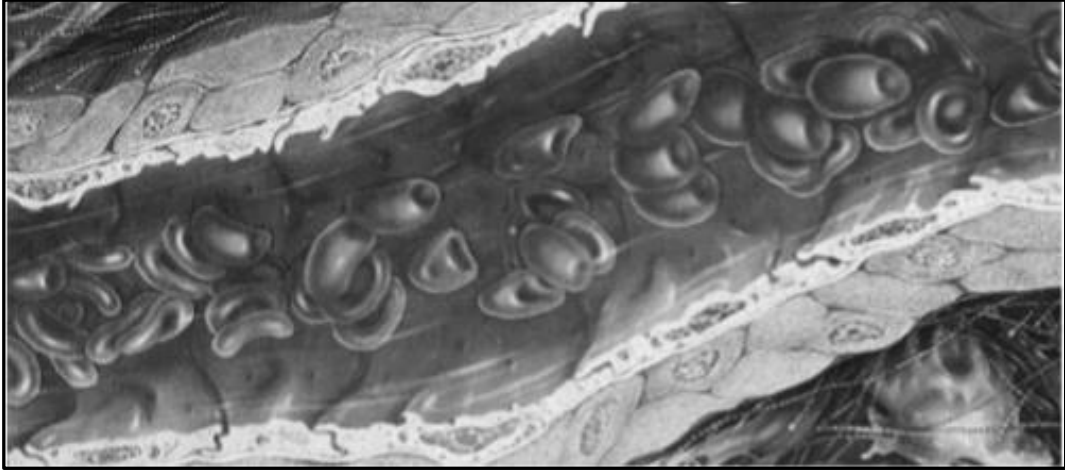
oranı olarak tanımlanmaktadır. Normal aralığı bireyler arasında varyasyon göstermekle birlikte erkeklerde yaklaşık %42, kadınlarda yaklaşık %38 civarlarındadır. Yaş, cinsiyet, irtifa, kalıtım ve diyet gibi pek çok normal fizyolojik durumlardan ya da anemi gibi patolojik durumlardan etkilenir. Etiyolojisi farklı olsa da tüm anemiler hematokrit değerini düşürürken, irtifa ile tetiklenen fizyolojik polistemi gibi kan hücresi üretimini artıran durumlar hematokrit değerini yükseltir. Hematokrit değerinin belirli aralıklarda olması dokulara yeterli dolaşım desteği sağlanabilmesi ve kan viskozitesinin belirli limitler arasında kalması için önemlidir. 1843 yılında Andral tarafından yazılan hematoloji kitabında (85) kandaki kürecikleri fazla olan kişilerde bazı sağlık problemlerinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir. O tarihten günümüze pek çok araştırmada kan hücrelerinin sayılarının normalin üzerinde olması ile serebrovasküler hastalıklar, miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon başta olmak üzere çeşitli hastalıklar arasında ilişkiler bulunmuştur (86). Günümüzde bunun temel nedeninin kan viskozitesinin artışı olduğu bilinmektedir. Şekil 2.5'te de gösterildiği üzere hematokrit değeri ile kanın viskozitesi arasında %55'ten sonra kuvvetli bir ilişki vardır. Kan akımı sırasında tabakalar arasındaki sürtünmeyi artıracak için, hematokrit artışı kan viskozitesi üzerinde diğer tüm değişkenlerden daha baskın bir etkiye sahiptir. Hematokrit yüzdesinin yaklaşık 40 olduğu durumda kanın viskozitesi suyun viskozitesinden 3 kat daha fazla iken hematokritin %70'e yükseldiği durumda bu değer 10 katına çıkabilmektedir (82).



Şekil 2.5. Hematokrit ve kan viskozitesi arasındaki ilişki

2.8.1.3. Eritrosit deformabilitesi (şekil değiştirme yeteneği)

Eritrosit deformabilitesi bir eritrositin herhangi bir parçalanma ya da geri dönüşsüz hasara uğramadan akış sırasında şekil değiştirebilmesi olarak tanımlanmaktadır (87). Deformabilite eritrositlerin dalak sinüzoidleri ve kapillerlerden geçişlerine katkısının yanı sıra hematokrit değerinin çok yükseldiği durumlarda dahi kan akışının devamlılığının sağlanmasında önem taşımaktadır (72). Çapı ortalama 8 mikrometre civarında olan eritrositler 3 mikrometreye dek çapları daralan damarlardan geçmek zorunda kalırlar (88). Bu durum çok esnek ve şekil değişikliğinden geri dönüşsüz olarak etkilenmeyen bir yapıyı gerektirmektedir. Sahip oldukları bikonkav disk (diskoid) şeklin getirdiği yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve zarlarının yüksek viskoelastisitesi sayesinde söz konusu deformasyon/reformasyonları gerçekleştirebilirler (89). Buna ek olarak memeliler dışında tüm omurgalıların olgun eritrositlerinin çekirdekleri bulunurken, memelilerde olgun eritrositte çekirdek ve organellerin olmayışı memeli eritrositlerinin iç viskozitesini azaltarak deformabilitelerini artıran bir unsurdur. Bu deformabilite yetenekleriyle eritrositler mikrodolaşımda perfüzyonun sürekliliğinden önemli ölçüde sorumludurlar.



Şekil 2.6. Dolaşımda eritrositlerin bikonkavdan terlik biçimine kadar aldığı farklı şekillerin şematik gösterimi

Dolaşımın hızlı aktığı ve şekil değiştirmeye zorlayan kapiller çapı gibi herhangi bir boyutsal stresin olmadığı durumlarda da eritrositler terliğe benzer şekil alarak ve su içindeki bir partikülden çok bir su damlası gibi davranarak kan

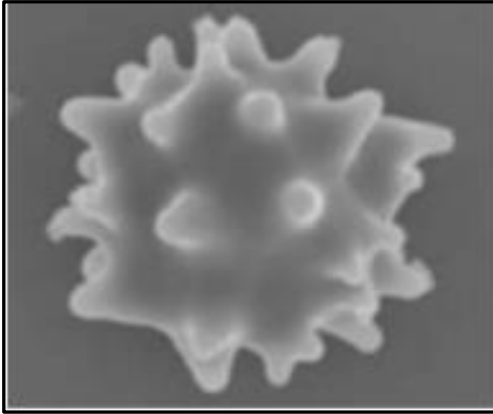
viskozitesinin artmamasını sağlarlar (Şekil 2.6). Hematokrit değeri %90'ın üzerine çıktığında dahi kan akımının devam etmesi eritrosit deformabilitesi ile ilişkilendirilmektedir (82). Eritrosit deformabilitesinin azaldığı durumlar makro ve mikrodolaşımda kan viskozitesinin artışı ile sonuçlanmaktadır. Çeşitli hastalıklar eritrosit deformabilitesini azaltmaktadır. Bunlar arasında hipertansiyon ve diyabet sayılabilir (90). Buna ek olarak 2,3 difosfoglisarat gibi çeşitli maddeler iç viskoziteyi artırarak, çeşitli oksidan moleküller eritrosit zar proteinlerine hasar vererek ve polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu da benzer şekilde oksidatif stres üzerinden deformabiliteyi azaltabilmektedir (91,92). Eritrositlerin çekirdeklerinin olmaması hasarlanan bölgelerinin yenilenmelerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle biriken hasarlar ve işlevsel bozukluklar nedeniyle yaklaşık 120 günlük bir zaman diliminde ömürlerinin sonuna gelirler ve dalak tarafından ortadan kaldırılırlar. İçerikleri kısmen tekrar geri dönüştürülebilir. Deformabilitesi önemli ölçüde bozulmuş yaşlı eritrositleri in vivo koşullarda dalak büyük ölçüde elimine etse de yukarıda sayılan ve diğer bazı patolojik durumlarda eritrosit deformabilitesinde gözlenebilecek genel azalmalar kan viskozitesini artırmaktadır. Eritrosit deformabilitesinin platelet aktivasyonu ile de etkilenebileceği gösterilmiştir. Adenozin difosfat (ADP), adrenalin ya da araşidonik asit gibi plateletleri aktive eden maddeler ile tam kanın inkübasyonu sonrasında eritrositlerin deformabilitesinin bir göstergesi olan filtre edilebilirliğinin azaldığı ortaya konulmuştur (93). Diğer yandan deformabilitesi azalmış rijit eritrositlerin yüksek kayma hızlarında ADP salıvererek de plateletleri aktive edebileceği iddia edilmiştir (94). Eritrosit deformabilitesi mikropipet aspirasyonu, lazer difraktometrisi ya da görünür dalga boyundaki ışık ışınları kullanan ektasitometre, mikropor filtrasyonu, ozmotik hemoliz ve akış sitometrisi (flow cytometry) gibi farklı tekniklerle ölçülebilir. Ancak bu tekniklerin güçlü olduğu kadar zayıf yanları da bulunmaktadır. Filtrasyon tekniklerinin avantajı basit olmalarıdır. Ancak büyük ve yapışkan lökositlerin filtrasyon deliklerini tıkaması ve filtrelerdeki por çaplarının standart olmaması gibi dezavantajları da vardır. Lazer kullanılarak yapılan optik ektasitometrik teknikler güncel deformabilite ölçümlerinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Seyreltilmiş bir eritrosit süspansiyonu 37°C'de yaklaşık 30mPa viskoziteye sahip izotonik bir polivinilprolidon (PVP) ortamında hazırlanır. Bu

sistemlerde dönen bir cam silindir ve daha içindeki bir cam silindir arasında kalan boşluğa doldurulan PVP'li kan örneği içinden geçirilen lazer ışını karşı tarafta bir algılayıcı üzerine düşürülmektedir. Bu algılayıcı üzerinde oluşan görüntünün bilgisayar programı ile analiz edilmesiyle deformabilitenin bir göstergesi olan elongasyonun miktarı sayısal olarak değerlendirilebilir.

Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Faktörler

A- Eritrositlerin yüzey-hacim oranı (hücre şekli)

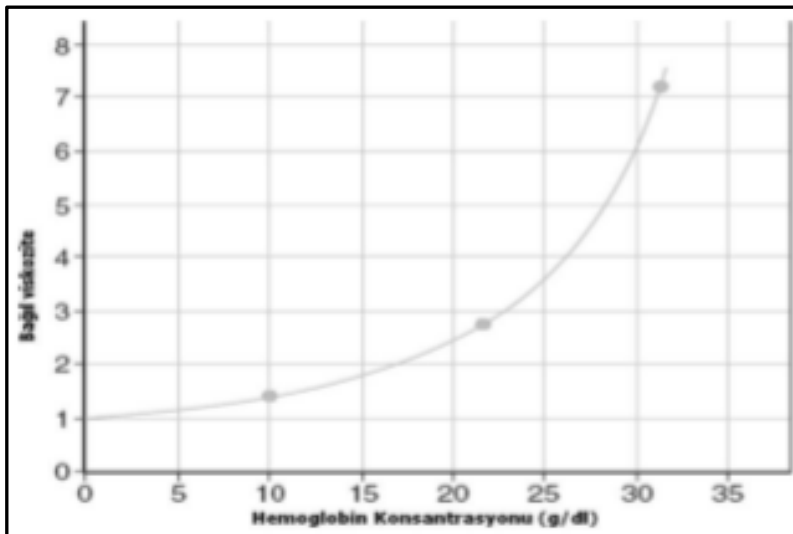
Diskoid şeklindeki eritrositlerin yüzey alanları bir kürenin yüzey alanına göre daha geniştir. Yüzey/hacim oranının yüzey alanı yönünde fazla olması bir küreye göre eritrositlerin daha az hemoglobin taşıyabilmeleri anlamına gelmekle birlikte bikonkav diskoid şeklin oluşturduğu geniş yüzey alanı deformabiliteye ihtiyaç duyulduğunda geri dönüşsüz bir hasar olmadan şekil değiştirebilmeleri yönünde büyük avantaj sunmaktadır. Çeşitli durumlarda gözlenen ekinosit ve stomatosit gibi transformasyon geçirmiş morfolojilerin deformabiliteleri daha düşüktür (Şekil 2.7). Bunlara ek olarak eritrosit zarında bulunan lipidlerin dış/iç oranlarının bozulması eritrosit için diskoid şekil morfolojisinin bozulmasına neden olmakta ve bu durum da önemli işlev bozuklukları olarak kendini göstermektedir. Gerek zar yapısındaki oranların bozulması gerekse hemolitik anemilerde gözleendiği gibi zar hasarının oluşması deformabiliteyi azaltabilmektedir.



Şekil 2.7. Ekinosit oluşumu

B- Eritrositlerin iç viskozitesi

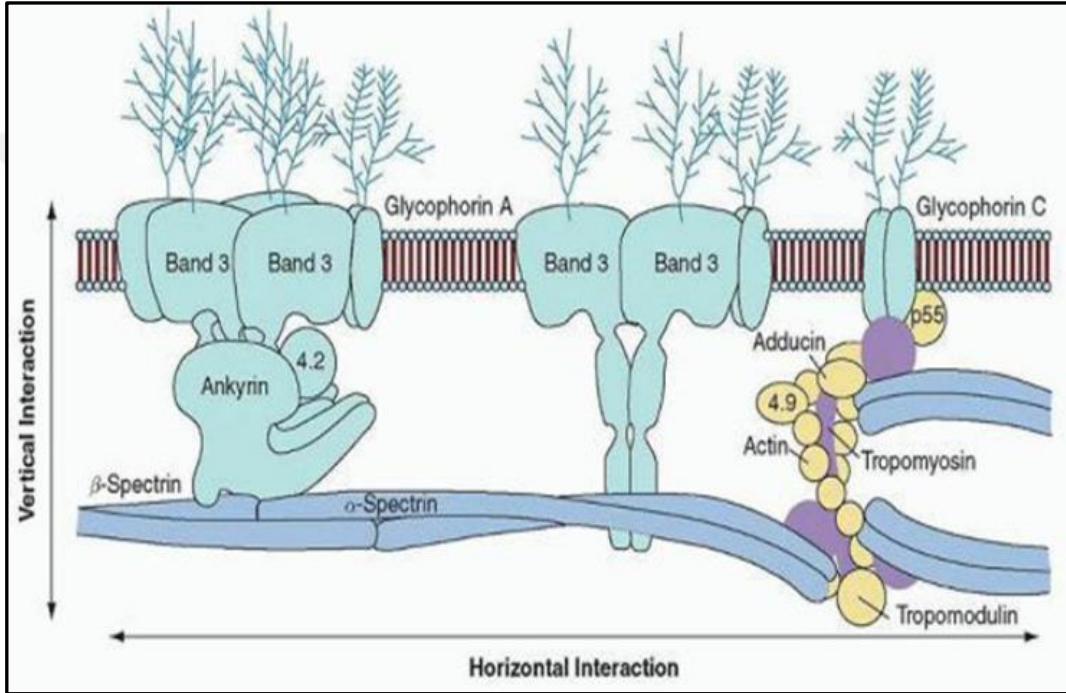
Eritrositlerin temel işlevi oksijen ve karbondioksit taşınmasını sağlamaktır. Bu işlevi yerine getiren hemoglobin molekülü eritrositlerin iç viskozitesinin de en önemli belirleyicisidir. Normal koşullarda hemoglobin hematopoez sırasında hücrede ne kadar paketlenmiş ise hücrenin ömrü boyunca bu miktarda tutulur. Eritrosit içinde yeni bir sentez ya da yıkım söz konusu olmadığı için bu miktarın değişmesi beklenmez. Bu nedenledir ki hemoglobinin eritrosit içindeki yoğunluğu yalnızca hücreye su girişi ya da çıkışı ile değişebilir. Şiddetli dehidratasyon, hücre zarında bulunan Na/K ATPaz veya CaATPaz gibi iyon pompalarının yetersiz çalışmaları nedeniyle hücre içindeki sıvının azalması nedeniyle artan hemoglobin konsantrasyonu eritrosit iç viskozitesine önemli ölçüde etkide bulunabilir. Orak hücreli anemi gibi hemoglobin molekülünün polimerizasyonunun hatalı olduğu ve hücrenin deformabilitesine izin vermediği durumda ise kan viskozitesinde önemli artışlar ve mikrodolaşımda oklüzyonlar ortaya çıkmaktadır. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun normal sınırlarda olduğu koşullarda eritrosit iç viskozitesinin deformabiliteye etkisi minimal iken bu iç viskozitenin artışı eritrositlerin deformabilitesini azaltan bir faktördür (Şekil 2.8). Yaklaşık 5000 deneğin katıldığı ve 16 yıl boyunca sürdürülen Framingham çalışmasında sigara alışkanlığı ve hipertansiyonun yanı sıra hemoglobin yüksekliğinin de bir risk faktörü olabileceği önerilmiştir (95). Bu bulgu yüksek hemoglobinin eritrosit, dolayısıyla kan viskozitesini artırıcı etkisi ile ilişkilendirilebilir.



Şekil 2.8. Eritrosit hemoglobin içeriğinin bağıl viskoziteye etkisi

C- Eritrosit membranının viskoelastisitesi

Eritrosit zarı, eritrosit hacminin binde birinden daha az ve ağırlığının da yaklaşık yüzde birini teşkil etmesine karşın eritrositlerin birçok hayati işlevinden ve bunun yanı sıra deformabilite yeteneğinden de önemli ölçüde sorumludur (88). Eritrosit zarında oluşan hasarlar işlevlerinde bozulmalara neden olmaktadır. Eritrosit zarı lipid (%35,1 ağırlık/ağırlık), protein (%39,6), karbonhidrat (%5,8) ve su (%19,5) içeren kompleks bir yapıdır (88).



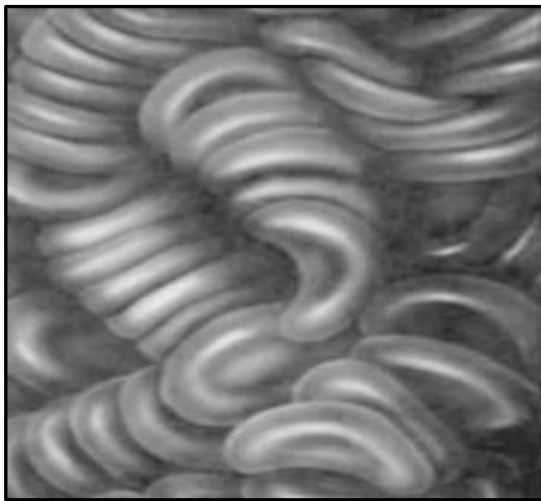
Şekil 2.9. Eritrosit zar iskeleti ve görevli proteinler

Eritrosit zarı yaklaşık 340 farklı protein içerir ve ağırlık olarak proteinler zarın %39,5'ini oluşturur (88). Bu proteinlerin büyük kısmını spektrin oluşturmaktadır (Şekil 2.9). Eritrosit zarındaki proteinler integral ve periferik olarak iki kısma ayrılabilir. Glikoforin ve Band 3 proteinleri zarın içine gömülü halde olan integral proteinlerken spektrin, aktin ve protein 4.1 gibi zarın dış ya da iç kısmında bulunan proteinler periferik proteinler olarak adlandırılırlar. Eritrosit zarının bütünlüğünü sağlayan spektrin gibi protein moleküllerinin hasarlanması durumunda eritrosit deformabilitesinde azalma gözlenir. Bu proteinler zardaki lipidlerle sıkı ya da zayıf ilişki içinde bulunabilirler.

2.8.1.4. Eritrosit agregasyonu

Eritrosit zarının ekstraselüler sıvıya bakan tarafındaki karbonhidratlar, içerdikleri sialik asit nedeniyle hücre yüzeyine negatif bir yük kazandırır. Partiküllerin birbirlerine yaklaşmalarına neden olan Van der Waals çekim kuvvetleri (elektrodinamik) nedeniyle eritrositlerin birbirlerine ve endotel hücreleri gibi diğer hücrelere yapışmasının önündeki en önemli engellerin başında sialik asidin oluşturduğu bu elektrostatik negatif yük gelmektedir. Glikokaliks katmanına negatif yük kazandıran sialik asidin uzaklaştırıldığı durumlarda bu yükün azaldığı ve eritrositlerin agregasyon eğilimlerinin arttığı tespit edilmiştir (96). Sialik asidin uzaklaştırıcı etkisine karşın eritrositler belirli koşullarda bir araya gelmekte yani agrege olmaktadır. Geri dönüşsüz bir süreç olan çökeltmeden (aglutinasyon) tamamen farklı olan agregasyon geri dönüşlü fizyolojik bir olaydır. Normal dolaşımda oluşan kayma kuvvetleri agregatları dağıtarak ve eritrositleri elipsoid biçimde deforme ederek kan viskozitesini azaltmaya yetecek güçtedir. Düşük kayma hızlarında ise eritrositlerin daha az deforme oldukları, önce tek boyutlu “rulo oluşumu” şeklinde biraraya geldikleri ve sonrasında da kümelenip üç boyutlu agregatlar oluşturdukları görülebilir (Şekil 2.10). Fibrinojen başta olmak üzere yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinleri; immüngloblinler, inflamasyon durumlarında artan akut faz proteinlerinden Alfa-2 makroglobulin ve C reaktif protein (CRP) eritrosit agregasyonunu artırır. Ancak akım hızının yükseldiği durumlarda agregasyona yönelik etki azalacağı için fibrinojenin ve agregasyon eğilimini artıran diğer proteinlerin etkisi de azalır (80). Ven sisteminde varolan düşük kayma hızları agregasyonun bu damarlarda daha fazla gözlenebilmesine neden olmaktadır. Patolojik nedenlerle agregasyonun artması özellikle düşük kan akımı hızlarının olduğu damarlarda kan akışkanlığını azaltan bir faktördür. Bu durumlar arasında hipertansiyon, hiperlipoproteinemi ve sepsis sayılabilir. Eritrosit agregasyonundaki bu artışlar fibrinojen ve kolesterol taşınmasından sorumlu olan farklı lipid moleküllerinin artmasına bağlanmıştır (97). Bunun yanı sıra hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir kalsiyum antagonisti olan nilvadipin serum albümin ve plazma fibrinojen seviyelerini önemli ölçüde değiştirmeden, artmış olan eritrosit agregasyonunu normal düzeye yaklaştırmıştır. Bu durum eritrosit agregasyonunun sadece fibrinojen ve lipoproteinler ile ilişkili olmadığını ve farklı

mekanizmaların da sürece dahil olduğunu ortaya koymaktadır (98). Yaşla birlikte azalan eritrosit sialik asit içeriği de agregasyon eğiliminin artmasına katkıda bulunmaktadır. Bunlara ek olarak polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonları ve diyabetin eritrosit agregasyonunu artırdığı bilinmektedir (90). Orak hücreli aneminin neden olduğu şekil bozukluğu ya da oksidatif stres nedeniyle membran proteinlerinin çapraz bağlanması gibi deformabiliteyi azaltan ve eritrositlerin rulo formasyonu şeklinde biraraya gelmelerini zorlaştıran durumlar ise eritrosit agregasyonunu azaltmaktadır (99). Eldeki veriler bir arada değerlendirildiğinde eritrosit agregasyonunun hematokrit değeri, eritrositlerin morfolojik ve membran özellikleri gibi eritrositler ile ilgili özelliklerinin yanı sıra eritrositlerin dışında gerçekleşen plazma protein değişimleri, pH ve sıcaklık gibi faktörlerden etkilendikleri görülebilir. Eritrosit agregasyonu filtrasyon ya da sedimentasyon hızını ölçerek de değerlendirilebildiği gibi günümüzde daha çok tercih edilen teknikler geri saçılım ilkesi ile ölçülmesine dayanır. Belirli bir süre agregatların dağılması için bir kayma kuvveti uygulanır. Bu kuvvetin ani olarak ortadan kaldırılmasından sonra geri yansıyan ışık miktarı ya da ışık geçirgenliği kaydedilir. Bu işlemler için lazer ışınları kullanılmaktadır. Kan çok yoğun ve ışığı geçirmeyen bir süspansiyon olduğu için gönderilen lazer ışını kan tarafından soğurulmakta ve bir miktarı da geri saçılmaktadır. Agregatların parçalanması durumunda geri saçılan ışık miktarı değiştiği için sensörler bu geri saçılan ışınları sayısal olarak algılamaktadır.



Şekil 2.10. Rulo formasyonundaki eritrosit agregatları

2.9. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Karaciğer Sirozunda Görülen Hemoreolojik Değişiklikler

Karaciğer, hemoreolojide önemli rol oynayan bir organdır (100). Karaciğerin plazma proteinlerini, lipidleri ve pıhtılaşma faktörlerini sentezlediği ve kanın hücrel bileşimini kontrol ettiği ve bu faktörlerin hepsinin hemoreolojinin önemli belirleyicileri olduğu yaygın olarak bilinmektedir (100). Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer fonksiyonları bozulur ve hemoreolojik değişikliklere neden olur (100). Sinüzoidleri oluşturan kan damarları küçük olduğu için, hemoreolojik değişiklikler karaciğerdeki mikro dolaşımı bozar. Bu nedenle, hemoreolojik alterasyonların zarar görmüş karaciğerin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. Kan viskozitesi, hematokrit, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu, plazma proteinleri (fibrinojen, globülinler, albümin), lipitler ve plazma viskozitesi gibi faktörlerden etkilenir (101,102). Lökosit, eritrosit, platelet sayıları, hematokrit ve albümin seviyelerinin bu hastalarda düşmesi nedeniyle, tam kan viskozitesinin kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozunda azalması beklenmektedir (103). Tam kan viskozitesi değerleri sirozun ciddiyetini sınıflandırmak (104) ve aynı zamanda özofagus kanamasında prognozu tahmin etmek için kullanılabilir. Kanın reolojik özellikleri, hücrel ve plasmaya özgü komponentlere bağlıdır. Bu da mikro, makro ve submikrovasküler bölümlerdeki akış özelliklerini belirler (105). Ağır karaciğer disfonksiyonunda, reolojik anormallikler görülmektedir, kronik karaciğer hastalıklarında plazma viskozitesi düşük bulunmuştur (106).

2.10. Plazma Proteinlerinin Hemoreoloji Üzerine Etkileri

Albümin, fibrinojen ve globülinler plazma viskozitesinden büyük oranda sorumludur. Plazmadaki proteinler için büyük molekül ağırlığı büyük molekül büyüklüğü anlamına gelmektedir (81). Büyük proteinler plazma viskozitesini daha çok etkiler. Fibrinojen başta olmak üzere yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinleri; Ig, inflamasyon durumlarında artan akut faz proteinlerinden alfa-2 makroglobulin ve CRP eritrosit agregasyonunu artırır. Ancak akım hızının yükseldiği durumlarda agregasyona yönelik etki azalacağı için fibrinojenin ve agregasyon eğilimini artıran diğer proteinlerin etkisi de azalır (80).

2.10.1. Fibrinojen

Fibrinojen, 2-4 mg/ml plazma konsantrasyonuna sahip olan, kan pıhtılaşma ve platelet agregasyonunda önemli bir rol oynayan simetrik yapıda bir plazma glikoproteinidir. Fibrinojen baskın olarak karaciğerde sentezlenir. Üç boyutlu, ek olarak uzun eksene dik iki katlı bir simetri eksenini gösteren yapısı, elektron mikroskobu ile taranarak teyit edilmiştir (107). Her yarım molekül, kromozom 4 (q28-31) üzerinde bulunan üç ayrı gen (FGA, FGB ve FGG) tarafından kodlanan üç farklı polipeptit zincirinden (Aa, B β ve γ zincirleri) oluşan iki setten oluşur. Fibrinojen, trombin fibrinopeptit klipi kesip, kendiliğinden bir pıhtı oluşturmak için polimerize olabilen fibrin monomerleri oluşturduğunda fibrine dönüştürülür. Fibrin pıhtısı, aktive edilmiş faktör XIII (FXIII_a) ile çapraz bağlanmıştır. Fibrin plazminojende kofaktör görevi görür. Plazmin enzimini üretmek ve fibrinolizi başlatmak için plazminojeni parçalayan doku tipi plazminejen aktivatörü (t-PA) ile plazminojen aktivasyonunda bir kofaktör olarak görev yapar. Fibrinoliz sırasında, plazmin, üç zincirin hepsinde spesifik peptit bağlarını parçalayarak fibrin ağını bozar. Ek olarak, aktif plazmin fibrin yıkımı sırasında yeni açığa çıkan lizin tortularına bağlanır ve fibrinoliz oranını artırır. Fibrinojen 340,000 Dalton molekül ağırlığı ile plazma viskozitesinin önemli belirleyicilerindendir. Çeşitli patolojik durumlarda ve enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonu yükselen fibrinojen, plazma viskozitesinin belirgin olarak artmasına neden olabilmektedir.

Reolojik değişikliklerin retrombozdaki rolü ile ilgili olarak, Alt ve ark.'nın 1 yıllık takip çalışmasında, persistan derin venöz tromboemboli (DVT) risk

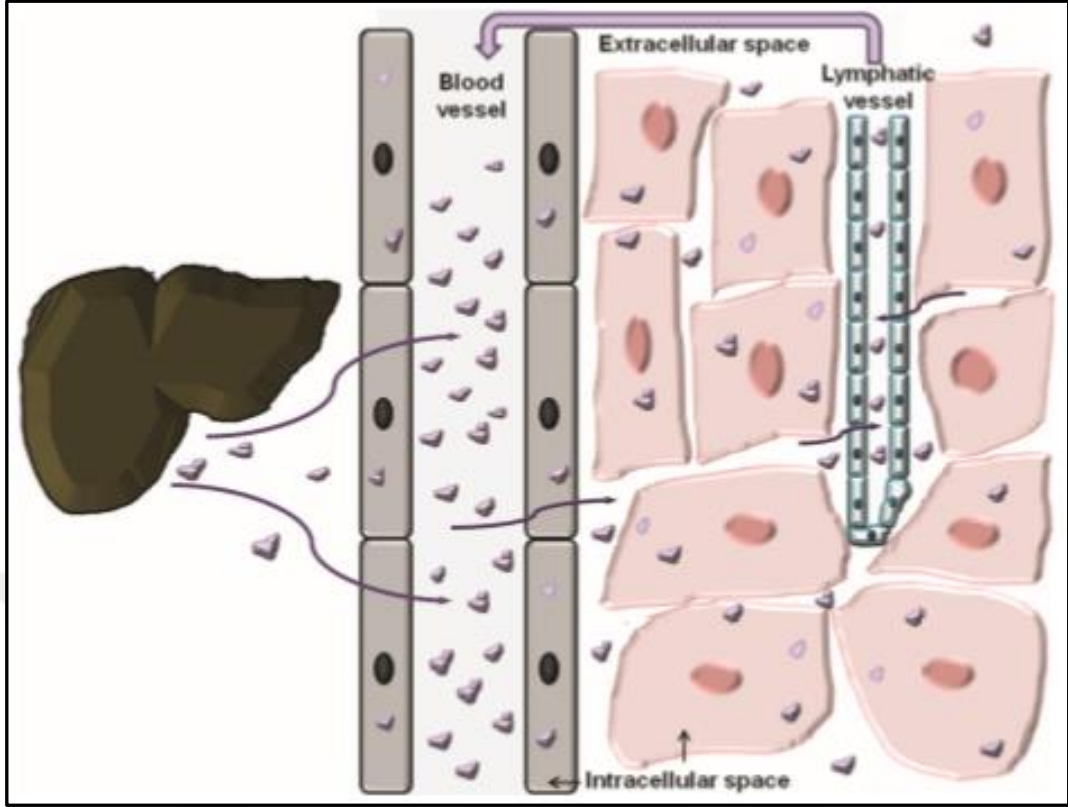
faktörleri olan hastaların, geçici risk faktörleri olan hastalardan daha yüksek plazma fibrinojen, eritrosit agregasyonu ve plazma viskozitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Hemoreolojik parametrelerde kaydedilen sapmanın DVT riskinin sürekli olmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (108). Ziegler ve ark, Primer Raynaud'lu erkek hastalarda fibrinojen seviyesi ve plazma viskozitesinde artış olduğunu göstermiştir (109). Sekonder Raynaud'lu hastaların plazma viskozitesinin arttığı, eritrosit deformabilitesinin azaldığı, plazma fibrinojen seviyesi ve eritrosit agregasyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir (110). Plazma Newtonyen bir akışkandır, viskozitesi kesme hızından bağımsızdır ve esas olarak fibrinojen konsantrasyonuna bağlıdır. Artan plazma viskozitesi, kan viskozitesini etkiler ve ayrıca duvar kayma gerilimi üzerindeki etkileriyle endotelial nitrik oksit (NO) sentaz aktivitesinin önemli bir modülatörüdür. Vazookluziv kriz (VOC) sırasında fibrinojenin artışı eritrosit agregasyonunu artırabilir, ancak kriz sırasında bu parametrenin doğrudan araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (111). Birçok çalışma, VOC sırasında, 6. günde veya sonrasında plazma viskozitesinde bir artış bildirmiştir (112). Bulgular viskozite artışının en azından kısmen, plazmada fibrinojen artışına bağlı olduğunu göstermektedir.

İnflamasyon süreçlerinde önemi bilinen plazma fibrinojeninin kardiyovasküler risk faktörü olarak rolü hala tartışmalıdır. Eritrositlerin, büyüyen fibrin ağındaki pasif tuzak yoluyla venöz trombus içine dahil edildiği, sürecin eritrosit ve fibrin bakımından zengin venöz trombusün üretilmesiyle sonuçlandığı düşünülmektedir (113). Fibrinojen ve eritrositler arasındaki etkileşimi düzenleyen mekanizmalar hakkında çok az şey biliniyordu. Bir çalışmada, kronik kalp yetersizliği olan hastalarda fibrinojen ve eritrosit reseptörü arasındaki etkileşimin, sağlıklı donörlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (114). Bu çalışmada atomik kuvvet mikroskopisi kullanılarak, fibrinojenin eritrosit agregasyonu üzerinde de önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Fibrinojen seviyeleri arttıkça, eritrosit-eritrosit adezyonu da artar. Fibrinojenin iki farklı eritrosit üzerindeki reseptörlere eş zamanlı olarak bağlanması, bu hücreleri geçici olarak köprüleyebilir, mikro dolaşım seviyesindeki kan viskozitesini artırabilir, kan akışını bozabilir ve kardiyovasküler riski artırabilir (114).

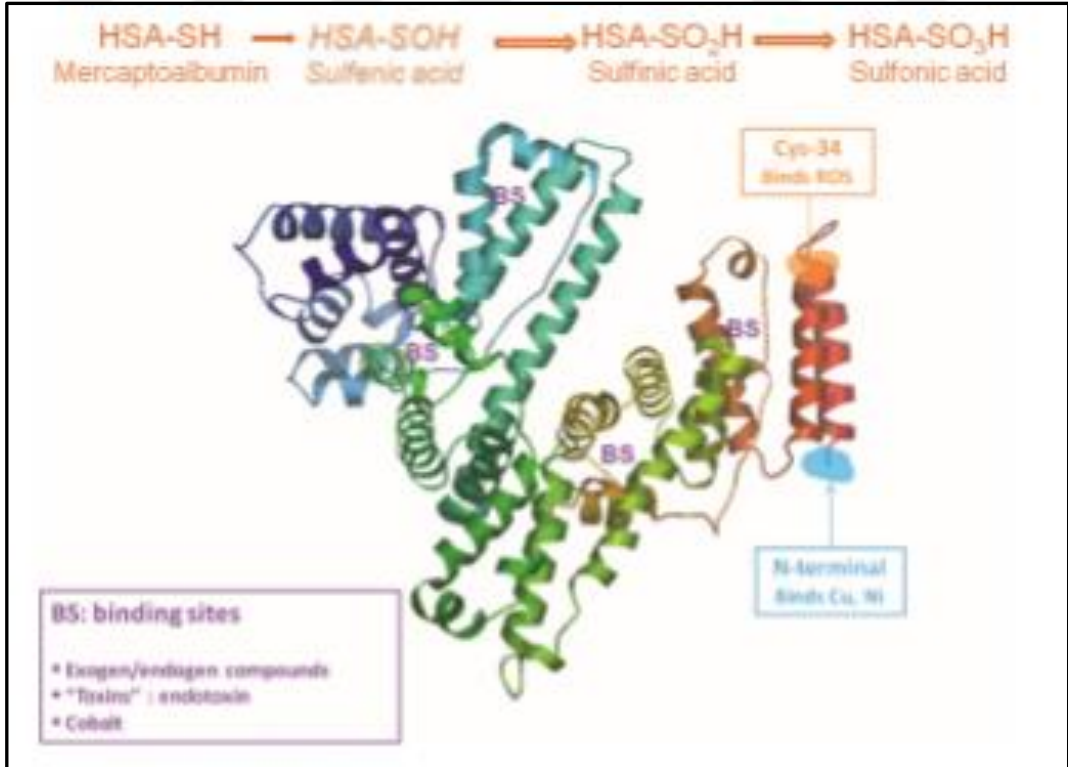
2.10.2. Albümin

Albümin'in Biyolojik Özellikleri

Albümin, memeli ve kuş türlerinde kanın bir bileşenidir ve bu çok farklı organizmalarda bile yapısı büyük benzerlik göstermektedir. İnsan serum albümini (HSA), 609 amino asitten oluşan küçük küresel bir proteindir (67 kDa). Sağlıklı bireylerde HSA, plazma proteinlerinin %50'sini oluşturur. Karaciğerde sentezlenir (10-15 g / gün) ve dolaşıma salınır. Tüm vücut albümin havuzundan %30 - %40'ı intravasküler bölmede kalırken, geri kalanı kapillerden interstisyel alana geçer ve lenfatik sistem yoluyla sistemik dolaşıma geri döner. Albüminin hücre dışı bir molekül olduğu düşünülmesine rağmen, endositozla birçok hücre tipi tarafından alınmakta ve lizozomal bozulma ile katabolize edilmektedir (Şekil 2.11). Albüminin sağlıklı koşullarda yarı ömrü 12-19 gündür, ancak hastalık durumlarında yarı ömrü değişmektedir. Bunu yöneten mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Sirozda albumin yarı ömrünün uzadığı, ancak gözlenen hipoalbümineminin çok faktörlü olduğu bildirilmiştir. 75'ten fazla insan izoformu tanımlanmış olmasına rağmen, albümin çok stabil bir proteindir. Ayrıntılı bir üç boyutlu yapı, 1990'lı yıllara kadar düşük çözünürlükte HSA kristalleri rapor edilene kadar bilinmemiştir. O zamandan beri, tek başına albümin kristalleri veya farklı ligandlarla kombinasyon için birkaç rapor, proteinin yapısal özellikleri ve bunun farklı moleküller ile olan etkileşimleri hakkında bilgiyi arttırmıştır. Bu incelemelere göre, albümin yüksek alfa-heliksli içerikli ve üç homolog alanlı (I-III), kalp şeklinde tersiyer bir yapıya sahiptir. Bu yapı stabildir ancak esnek olup, molekülün birçok protein bağlı bileşiği barındırmasına izin verir. Bu çalışmalar aynı zamanda çok sayıda madde için spesifik bağlanma alanlarını da belirlemiştir (Şekil 2.12) (115). Albumin yapısı, hem enzimatik hem de non-enzimatik reaksiyonların ardından değişime karşı hassastır. Glisinlenmiş albüminin, diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonların patogeneze katıldığı gösterilmiştir (116). Ayrıca, HSA'nın genetik bir varyantı (Liprizzi), in vitro olarak güçlü bir antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bu veriler, albümin yapısı ile fonksiyonu arasında bir bağlantı olduğu hipotezini desteklemektedir (117).



Şekil 2.11. Albümin sentez ve metabolizması



Şekil 2.12. Albümin yapısı

Albüminin Çok İşlevli Özellikleri

Plazma Onkotik Basıncı

Albüminin yüksek plazma konsantrasyonuna ve net negatif yüküne dayanan, en bilinen özelliğidir. HSA, toplam plazma proteinlerinin yarısından fazlasını oluşturur. Net negatif yükü, sodyum ve ikincil olarak su moleküllerinin çekiciliğini kolaylaştırır. Böylece albümin, plazma onkotik basıncının %75'ini temsil eder.

Çözünme, Transport ve Metabolizma

HSA, çok farklı moleküllere bağlanma kapasitesine sahiptir. HSA'nın negatif yükü, birçok bileşiğin depolanması ve taşınması için işlev gören bu moleküllerin elektrostatik bağlanmasını kolaylaştırır. Aynı zamanda tersiyer yapısında oluşturulan bağlanma bölgeleri vasıtasıyla taşıma işlevlerini gerçekleştirir. Albüminle taşınan maddeler arasında çok sayıda ilaç, bilirubin, safra asitleri, hormonlar, metaller, anyonlar, uzun zincirli yağ asitleri, L-tiroksin, NO, endotoksin ve protein G benzeri albümin bağlayıcı molekül gibi diğer bakteri ürünleri bulunur (115).

Antioksidan Fonksiyon

Albümin tiyol grubu, hücre dışı tiyollerin yaklaşık %80'ini oluşturur ve bu da en önemli hücre dışı antioksidan olmasını sağlar. Bu grup, farklı oksidatif ve nitroztatif reaktif türler için bir temizleyicidir. Ayrıca, albümin serbest radikallerin ortaya çıktığı reaksiyonları katalize eden serbest bakır ve demiri nötralize ederek oksidatif stres hasarını da kısıtlar. Dahası, albümin hem grupları için yüksek afinite göstermektedir. Albümin-hem kompleksinin bir lipit antioksidan etkisi sağladığı gösterilmiştir (118).

İmmünmodülasyon

İnsan albümininin endotoksin bağlama kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir ve in vitro çalışmalar, endotoksin aktivitesinin, fizyolojik albümin konsantrasyonlarında azaldığını göstermiştir (119). Akut alkolik hepatitli siroz hastalarında, nötrofil fonksiyon bozukluğu, yüksek enfeksiyon riski, organ yetersizliği ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (120). İn vitro çalışmalar bunun albümin replasmanı ile önlenebileceğini öne sürmüştür (121). Bu etkinin

endotoksinin etkisizleştirilmesiyle mi yoksa ek etkiler ile mi ilişkili olduğu belirsizdir. İnsan pulmoner epitel hücrelerinde yapılan ex vivo çalışmalar (in vivo olarak çoğaltılmıştır), albüminin hücre içi glutasyonu arttırdığını ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) aktivasyonunu düzenlediğini göstermiştir (122). Benzer şekilde, albümin, insan aortik endotel hücrelerinde TNF-alfa (TNF-α) ile indüklenen vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve NF-κB aktivasyonunun up-regülasyonunu inhibe eder. Mevcut veriler albüminin, inflamatuvar ve oksidatif stres hasarına karşı hücre içi korumayı geliştirdiğini öne sürmektedir. Bazı klinik çalışmalarda, karaciğer hastalığı olan veya olmayan sepsisli hastalarda HSA infüzyonunun olumlu etkisinin olduğu bulunmuştur, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (123).

Kapiller Permeabilite

Toplam vücut albümininin %50'sinden fazlası, ekstravasküler bölmede bulunur ve hücre dışı matriks ile etkileşimler yoluyla doğrudan damar bütünlüğünü ve geçirgenliğini etkileyebilir (124).

Hemostatik Etkiler

Albumin, Cys-34 pozisyonunda NO bağlayabilir. Bu yetenek, moleküler emici devirdaim sistemleri (MARS) kullanılarak albümin diyalizi uygulamasının orta arter basıncını hangi mekanizma ile arttırdığını aydınlatılabilir. Nitroalbüminin (HSA-NO) potansiyel klinik etkileri, vazodilatasyon ve platelet agregasyonunun inhibisyonudur. Klinik çalışmalar, hipoalbümineminin plateletlerin aşırı dizilimiyle bağlantılı olduğunu ve albümin modifikasyonlarının platelet agregasyonunu etkileyebileceğini göstermektedir (125). Bu işlem nitroalbümin ile modüle edilebilir.

Endotel Stabilizasyonu

Vasküler endotel vasküler homeostazı koruyan, vasküler tonus, trombogenez, fibrinogenezi ve doku bütünlüğünü modüle eden maddeler üretir. İnflamasyon ve oksidatif stres, bu dengeyi değiştirdiği ve endotel disfonksiyonunu indüklediği bilinen faktörlerdir. Albüminin inflamasyonu modüle etme, oksidatif hasarı azaltma ve nötrofil adhezyonuna müdahale etme yeteneği endotel fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyebilir. Ex vivo çalışmalar,

albüminin endoteli stabilize eden faydalı etkisini desteklemektedir (126). Spontan bakteriyel peritonitli (SBP) hastalar arasında yapılan randomize bir klinik çalışmada, HSA verilmiş hastalarda, sistemik hemodinamik göstergeler ve endotel disfonksiyonu belirteçlerinde iyileşme görülürken, kolloid ile benzer sonuç elde edilememiştir (127). Çalışma sonuçları albüminin endotel stabilizasyonu üzerindeki rolünü desteklemektedir.

Son zamanlarda, sirozlu hastalarda albüminin fonksiyonel kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (128). Albümin disfonksiyonu, karaciğer yetersizliği derecesi ile yakından ilişkilidir. Zayıf karaciğer fonksiyonunun albümin disfonksiyonu ile korele olması, toksin birikiminin fiziksel olarak yapısını bozabileceğini ve normal fonksiyonu önleyebileceğini göstermektedir. Sirozlu karaciğerin normal, fonksiyonel HSA üretme yeteneğine sahip olup olmadığı da bilinmemektedir. Karaciğer yetersizliği olan hastaların hipoalbüminemik olması ve ayrıca albümin fonksiyon bozukluğu olması, "etkili albümin konsantrasyonu" konseptini oluşturmuştur. Albümin infüzyonu bu bozuklukları potansiyel olarak telafi edebilir ve HSA fonksiyonunu iyileştirebilir.

Albüminin Sirozda Değişmiş Yapısı ve İşlevi

İleri evre siroz; portal hipertansiyon, asit, hepatik ensefalopati ve artmış enfeksiyon riski gibi çeşitli klinik belirtilerle karakterizedir. Albüminin yüksek işlevli bir molekül olduğu dikkate alındığında, sirozda sentez fonksiyonlarının bozulması klinik sekelleri etkileyebilir. Aslında, son bulgular akut dekompanse sirozdaki immünsüpresyonun hipoalbüminemi derecesi ile ilişkili olduğunu ve bunun albümin replasmanı ile iyileştirilebileceğini göstermektedir (129). Ancak bu hastalarda fonksiyonel ve klinik açıdan önemli olan yapısal albümin değişikliklerinin olduğu da unutulmamalıdır (130). Yani; genel albümin işlevi sadece dolaşımdaki konsantrasyonu ile değil, yapısal olarak sağlam veya işlevsel albümin miktarı ile ilgilidir ve bu bulgular "etkili albümin konsantrasyonu" kavramının tartışılmasına yol açmıştır (131). Değişmiş, fonksiyonel olarak bozulmuş albümin formlarının oluşumu için mekanizmalar açık değildir, ancak ileri sirozda görülen artmış inflamasyon ve oksidatif stres ortamı ile ilişkili olabilir. Her durumda, bu veriler etkili albümin konsantrasyonu kavramını destekler ve sirozda

gözlenen albümin disfonksiyonunun hem patofizyolojik hem de prognostik olarak önemli olduğunu gösterir. Ek olarak, kronik karaciğer yetersizliğinde albümin biyolojisinin daha iyi anlaşılması, HSA'nın potansiyel terapötik etkileri ve etki mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi sağlar.

Karaciğer Hastalıklarında Albümin Uygulamasının Kanıtları

HSA plazma genişletici etkinliği nedeni ile karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kritik hastalarda hemodinamik resusitasyon amacı ile kullanılmaya uygun bir güvenlik profili göstermektedir (132). Benzer şekilde, ovaryan hiperstimülasyon sendromu olan kadınlarda, malaria ve yanık hastalarında, prognoza olumlu etki göstererek kullanılmıştır (133). Daha yakın zamanlarda, bazı çalışmalar iskemik inme ve Alzheimer hastalığı olan hastalarda potansiyel bir koruyucu rolü olduğunu ortaya koymuştur (134,135).

Sirozlu hastalarda, splanknik arteriyel vazodilatasyon ile ilişkili portal hipertansiyon gelişir. Bu durum, CO ve kalp atım hızında artma ve orta arter basıncında bir düşüşle sonuçlanan SVR azalmasına neden olur. Hiperdinamik dolaşım olarak bilinen bu kardiyovasküler senaryo, karaciğer yetersizliğinin ilerlemesiyle dekompanseasyon sürecine girer ve sistemik organ perfüzyon bozukluğuna sekonder multi-organ yetersizliği gelişmesi ile sonuçlanır. 1950'lerde hipoalbüminemili ve asitli siroz hastalarında bir tedavi olarak insan albümini tanıtıldı. Başlangıçta, faydalarının intravasküler hacmi genişletme yeteneğine bağlı olduğu düşünülüyordu. Daha sonraki yıllarda, karaciğer yetersizliği patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, HSA biyolojisinin daha iyi bilinmesi ile birlikte, bu görüş değişti. Son zamanlarda, siroz hastalarının yönetimindeki gelişmeler sağkalımda artış olmasını sağlamıştır.

HSA infüzyonu için klinik yaklaşım, aşağıda bahsedilen endikasyonları içerir (136):

Spontan Bakteriyel Peritonit (SBP)

Asitli siroz hastalarında sık görülen bir enfeksiyondur ve genellikle sistemik inflamatuvar yanıt ile komplike olur. Bu, karaciğer fonksiyonları ve hemodinamik fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir ve ardından asitli sıvının başarılı bir şekilde sterilize edilmesine rağmen multiorgan yetersizliğine ilerleyebilir. Birkaç çalışma ve son meta-analizler, HSA infüzyonunun SBP sırasındaki etkisini değerlendirmiştir (127,137,138). HSA uygulamasının antibiyotiklere ek olarak, böbrek yetersizliği insidansını ve mortaliteyi azalttığını bulmuşlardır.

Hepatorenal Sendrom (HRS)

Sıradışı bir sirkülatuar disfonksiyondan gelişir. Sirotik kardiyomiyopati (diyastolik/sistolik disfonksiyon ile karakterize) ile birlikte splanknik arteriyel vazodilatasyon, sistemik vasküler alanda, sonunda böbrek yetersizliğine yol açan renal hipoperfüzyona sebep olur (139). Çeşitli çalışmalar, HSA infüzyonunun vazokonstriktörlerle kombinasyon stratejisinin bu hastalarda önemli bir sağkalım avantajına sahip olduğunu göstermiştir (140). Albümin yararının potansiyel mekanizmalarından biri, deneysel sirozda gösterildiği gibi sirotik kardiyomiyopatideki iyileşme olabilir (141).

Parasentezin İndüklediği Dolaşım Disfonksiyonu (PICD)

Büyük hacimli bir parasentezi izleyen arter vazodilatasyonunun alevlenmesinden oluşur. Her ne kadar PICD yüksek mortalite oranına sahip akut böbrek yetersizliğine neden olsa da, bu komplikasyonun görülme sıklığı nispeten düşüktür. HSA infüzyonu, bu sendromun önlenmesinde, böbrek yetersizliğini önlemede ve sonucu iyileştirmede olumlu bir etki göstererek geniş bir şekilde değerlendirilmiştir. Yakın tarihli bir meta-analiz, HSA'nın bu durumla ilişkili humoral, hemodinamik ve klinik etkilerin önlenmesinde en etkili ajan olduğunu göstermiştir (142).

Hepatik Ensefalopati (HE)

Sirozun sık görülen bir komplikasyonudur. Amonyak artışı, inflamasyon ve dolaşım bozuklukları patogenezinde rol oynar. Diüretikle indüklenen HE hastalarında %4.5 HSA veya kolloidi karşılaştıran bir klinik çalışma, her iki grupta hemodinamik ve plazma amonyak seviyelerinde iyileşme göstermiştir (143). Bununla birlikte, HSA ile tedavi edilen hastalarda HE’de oksidatif stres belirteçlerinde bir azalma ile birlikte daha belirgin bir iyileşme tespit edilmiştir. Şiddetli HE hastalarında yapılan bir başka randomize çalışma, standart tıbbi tedaviye ek olarak albümin diyalizi uygulanan hastalarda, sadece standart tıbbi tedavi alanlara göre nörolojik iyileşmenin daha hızlı ve yüksek sıklıkta elde edildiğini bildirmiştir (144). Bu veriler, detoksikasyon özellikleri ile HE’de potansiyel olarak albümin diyalizinin potansiyel faydasını göstermektedir.

Bakteriyel Enfeksiyon Tedavisi

Sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişmesiyle ilişkili sirozun sık görülen komplikasyonlarıdır ve belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (145). HRS gibi organ işlev bozukluğu, prevalansı düşük olmasına rağmen, SBP dışındaki bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda da ortaya çıkar (145). SBP dışı enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan 110 siroz hastasından oluşan randomize, kontrollü tek merkezli bir çalışma, antibiyotik ve HSA kombinasyonunun hem böbrek hem de dolaşım fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir (146). Ayrıca, daha sonraki çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada HSA infüzyonu, böbrek yetmezliğinin başlangıcını geciktirmiş, ancak genel böbrek yetersizliği insidansını iyileştirmemiştir (147). 30 mg/dl’nin altındaki serum albümin konsantrasyonunun, akut dekompanse sirozda immünosupresyonu öngördüğünü ve HSA’nın bağışıklık yeterliliğini sağlamaya yardımcı olduğunu gösteren son verilere dayanarak, bu hastalarda enfeksiyonu önleme ve tedavi etme, immün fonksiyon bozukluğunu iyileştirme aracı olarak, 30 g/dl üzerinde bir konsantrasyon elde etmek için alternatif bir HSA infüzyon stratejisi kullanılacak çok merkezli bir klinik çalışma geliştirilmektedir (ATTIRE çalışması) (129).

Siroz ve Asitli Hastalarda Uzun Süreli Uygulama

Asitli siroz hastalarının tedavisinde uzun süreli HSA uygulaması önerilmiştir, ancak bu yaklaşımı değerlendirmek için veriler sınırlıdır. 17 hastanın dahil olduğu küçük bir karşılaştırmalı çalışma ve 100 hasta ile gerçekleştirilen kör olmayan randomize bir çalışma, tekrarlanan albümin uygulaması ile iyileşmiş prognoz göstermiştir (148,149). 126 hastadan oluşan randomize bir başka çalışmada sağkalım artışı doğrulanmamış, ancak albümin tedavisinin rezolüsyonu arttırdığı ve asitlerin tekrarını önlediği, hastanede kalış ve geri kabulleri azalttığı ortaya çıkmıştır (150). Bu durumu ele almak için daha büyük ölçekli çalışmalar devam etmektedir.

Albumin Diyalizi

Albumin diyalizini kullanan moleküler MARS ve fraksiyone plazma ayırma ve adsorpsiyon kullanan Prometheus sistemi gibi ekstrakorporeal karaciğer destek sistemleri, proteine bağlı ve suda çözünür maddelerin uzaklaştırılmasıyla detoksifikasyon sağlayarak albumin biyolojisinin ilkelerini uygulayabilir. Bu tür cihazların, sistemik hemodinamiyi iyileştirdiği, akut kompanse karaciğer yetersizliği (AKKY) olan ve şiddetli alkolik hepatitli hastalarda portal basıncını düşürdüğü, ayrıca ileri sirozda HE'yi iyileştirdiği ve kolestatik karaciğer hastalığında refrakter pruritusu azalttığı gösterilmiştir (151). AKKY'li 189 hastanın geniş merkezli, randomize bir çalışmasında, MARS ile tedavi bireysel organ fonksiyon bozukluğunu iyileştirmiş, ancak herhangi bir önemli sağkalım yararı göstermemiştir (152). Benzer şekilde, Prometheus cihazı veya standart tıbbi tedavi ile tedavi edilen AKKY'li 145 hastalık randomize bir çalışma sağkalımı iyileştirmemiştir (153).

Albumin ve Hemoreoloji

En yüksek konsantrasyonda bulunan plazma proteini olan albumin, sağlıkta çok sayıda fonksiyona sahiptir. Toplam kolloid ozmotik basıncın %80'ine katkıda bulunur, ilaçları ve endojen bileşikleri taşır, etkili bir plazma tamponu olarak işlev görür, önemli antioksidan potansiyeli gösterir ve mikrovasküler bütünlüğü korur (154,455). Düşük serum albumini ile morbidite ve mortalite artışı arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (156). Örneğin, hastanede yatan hastalarda

hipoalbuminemi kalış süresinin uzaması ve daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir (157). Kritik hastalıktan iyileşemeyenlerin serum albumin konsantrasyonları, iyileşenlere göre daha düşüktür (158). Bu nedenle, eksojen albumin, hipoalbuminemi düzeltmek için yaygın olarak kullanılır. Örneğin, ciddi yanık hasarı olan ve siroz hastalarının albumin tedavisinden fayda gördüğü gösterilmiştir (159).

Bazı çalışmalar albuminin kan pıhtılaşmasını etkilediğini göstermektedir. Bir yandan albuminin, faktör Xa'nın nötrleştirilmesiyle ilişkili antitrombini bağlama kabiliyeti ve platelet agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisine bağlı olarak antikoagülan etki gösterdiği gösterilmiştir (160,161). Ayrıca, albumin infüzyonunun, TEG ölçümlerini kullanarak, büyük cerrahi sırasında hastaların pıhtılaşma yetkinliğini azalttığı bildirilmiştir (162). Ek olarak, albumin infüzyonunun, postoperatif dönemde hidroksietil starch veya Ringer laktat infüzyonuna kıyasla pıhtı oluşum sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir (163).

Öte yandan, albuminin prokoagülan etki gösterdiği de bildirilmiştir. Normal insan plazmasında mevcut olan anyonik bir albumin formu, pıhtılaşmanın aktivasyonu ile ilişkili monositlerde doku faktörü (TF) oluşumunu indükleyebilir (164). Albumin verilmesini takiben abartılı pıhtılaşma kabiliyeti tavşanlarda gösterilmiştir (165).

Yakın zamanda kanser hastalarında azalmış serum albumin seviyelerinin, artmış venöz tromboembolizm (VTE) ve mortalite riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (166). Ancak, bu çalışmalar düşük serum albumin konsantrasyonlarının VTE için doğrudan bir neden mi, yoksa sadece ilişkili bir belirteç mi olduğunu ortaya koymamıştır.

Kritik hastalık sıklıkla değişmiş, çoğunlukla azalmış serum albumin seviyeleri ile ilişkilidir. Hipoalbuminemi genellikle eksojen albuminin uygulanmasıyla düzeltilir. 25 gönüllünün tam kan numuneleri düşük, fizyolojik ve yüksek miktarda albumin içerecek şekilde hazırlanmış ve hemostatik profil değerlendirilmiştir (167). Düşük albumin grubunda, fizyolojik albumin grubuyla karşılaştırıldığında, artmış primer hemostaz, platelet agregasyonu ve pıhtı formasyonu ile TEG'da bunu işaret eden artmış alfa açısı olduğu bulunmuştur. TEG ölçümleri, yüksek albumin grubunda, fizyolojik albumin grubuyla

karşılaştırıldığında zayıflamış pıhtı oluşumunu göstermiş, bu nedenle, albüminin önemli antikoagülan etki yarattığı görülmüştür. Bu nedenle, sıklıkla kanserde veya kritik hastalarda bulunan düşük albümin seviyeleri, ortaya çıkabilecek venöz tromboembolizm açısından koruyucu olabilir.

2.10.3. İmmünglobulinler

Hem plazma hem de tam kan viskozitesi fibrinojene ek olarak, Ig'lere bağlıdır. Ig'ler ayrıca eritrosit agregasyonuna neden olarak tam kan viskozitesini değiştirirler. Plazma Ig'lerinde bir takım klinik bozukluklar, anormallikler ile ilişkilidir. Bunlar poliklonal veya monoklonal değişimlerden kaynaklanabilir. Örneğin, multipl miyelom, Waldenstrom makroglobulinemisi ve diğer B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların dahil olduğu plazma hücre diskrazilerinde, ortak olarak B lenfositleri tarafından anormal Ig üretimi vardır. Ig'lerin neden olduğu hiperviskozitenin derecesi, plazmadaki konsantrasyonlarına bağlıdır (168). Ek olarak, Ig moleküler boyutu başka bir ana belirleyicidir. Bu nedenle, IgM en büyük etkiye sahiptir, bunu IgA ve IgG takip eder. Kan viskozitesindeki artışlar, hiperviskozite sendromu olarak bilinen bir klinik kompleksin ortaya çıkmasına neden olarak çeşitli derecelerde vasküler tıkanma ile sonuçlanabilir. Plazma proteinleri, doğrudan ya da eritrosit agregasyonu üzerindeki etkileri ile reolojik anormallikler üretirler. Sonuçlar hafif olabilir, fark edilmeyebilir veya çok sayıda organı içeren doku iskemisine neden olabilir.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (A.Ü.T.F) Ameliyathane ve Anestezi Yoğun Bakım Klinikleri'nde Mart 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 yaşından büyük, herhangi bir etyolojik nedenle karaciğer nakli yapılan, karaciğer vericisi canlı ya da kadavra olan 17 hasta dahil edildi. Çalışmadan önce hastalara ve hasta yakınlarına bilgi verildi ve yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışma, A.Ü.T.F. Klinik Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi.

Karaciğer nakli yapılan hastalarda intraoperatif dönemde ve Y.B kabulünden sonraki ilk 2 günde belirli aralıklarla hemoreolojik parametrelerin (eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, tam kan viskozitesi, plasma viskozitesi) analizi amacıyla, EDTA'lı tüpe kan örnekleri toplandı. Hastalardan intraoperatif süreçte 3 kez ve postop Y.B'da kalmaya devam eden hastalardan postop birinci ve ikinci gün yine üçer kez kan alındı. Bu hastalarda intraoperatif süreçte ve postoperatif Y.B takibinde plazma albümin düzeyleri ve klinik muayene bulgularına göre eğer gerekli görülüyorsa, araştırmadan habersiz hekimler tarafından, albümin replasmanı kararı verildi. Albümin replasmanına karaciğer naklinde genellikle batin insizyonu ile beraber başlanmaktadır. Albümin replasmanı için 'human albümin %20 100 cc' flakon kullanıldı, i.v olarak 20-30 dk hızında replase edildi. Hastalara intraoperatif süreç boyunca verilecek olan albümin miktarına hastanın preoperatif albümin düzeyine, batından boşaltılan asit miktarına ve hemodinamik göstergelerine göre karar verildi. Bu nedenle her hastanın farklı miktarda albümin ihtiyacı oldu. Albümin infüzyonu sırasında hastaların 5 cc/kg/h'ten kristalloid mayi replasmanı devam etti. Bu sırada hastaların hemodinamik göstergelerine göre ihtiyaç halinde kolloid 5 cc/kg bolus uygulanması ya da sıvı açığı olmayan hastalarda PICCO verilerine dayanarak vazoaktif ilaç infüzyonu devam etti. Kan ürünü ihtiyacı ise genellikle disseksiyon fazının ilerleyen dönemlerinde oldu. Albümin tedavisinin hemoreolojik parametreleri etkileyebileceği göz önünde bulundurularak, hemoreolojik ölçümler için albümin replasmanı yapılmadan önce ve replasman sonrası 15. ve 90. dakikalarda örnekleme

yapıldı. Hastalara intraoperatif süreçte farklı dönemlerde çok sayıda ($5,65 \pm 2,28$ flakon) albümin infüzyonu yapılmış olmakla birlikte, hemoreolojik değişikliklerin izlenmesi için kan örneği yalnızca ilk infüzyon öncesi ve sonrasında alındı. Bunun sebebi, diseksiyon fazının ilerleyen dönemlerinden itibaren hastaların hemodinamik göstergelerinin değişmesi, kan ürünleri ve vazoaktif ilaç uygulamaları yapılması sonucu albümin replasmanına bağlı gelişebilecek hemoreolojik değişikliklerin maskelenmesi ihtimalinden kaçınmaktı. Alınan kanlar bekletilmeden fizyoloji laboratuvarına ulaştırıldı ve hemoreolojik parametrelerin maksimum doğrulukta değerlendirilebilmesi için hemen çalışıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, komorbid hastalık, sigara kullanımı, karaciğer nakil nedeni, greft kaynağı (karaciğer donörünün canlı ya da kadavra olması), kullanmakta oldukları ilaçlar, preoperatif CHILD ve MELD skorları, preoperatif albümin ve IgG düzeyleri kaydedildi. İntraoperatif süreçte kan, plazma ve platelet replasman miktarları kaydedildi.

Çalışmamızda hastaların hemodinamik verileri de albümin replasmanı ile ilişkili olarak değerlendirildi. Bunun için albümin replasmanı yapılmadan önce ve replasman sonrası 15. ve 90. dakikalarda hastaların sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, orta arter basıncı, nabız ve SVB değerleri kaydedildi. SVB değerleri ayrıca günlük olarak da değerlendirildi. Kliniğimizde karaciğer nakli yapılan hastalara rutin olarak PICCO monitorizasyonu yapılmakta olup, yine albümin replasmanı yapılmadan önce ve replasman sonrası 15. ve 90. dakikalarda, kardiyak indeks (CI), SVR, global end-diyastolik indeks (GEDİ) ve ekstrasvasküler akciğer sıvısı (ESWL) değerleri kaydedildi. Ayrıca hastaların albümin replasmanı ile ilişkili olarak yine replasman yapılmadan önce ve replasman sonrası 15. ve 90. dakikalarda fibrinojen değerleri çalışılarak kaydedildi.

İntraoperatif ve postoperatif dönemde albümin replasmanı yapılmadan önce ve replasman sonrası 15. ve 90. dakikalarda hastaların kan gazı parametreleri çalışıldı; pH, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2), parsiyel oksijen basıncı (pO_2), bikarbonat (HCO_3), baz eksisi (BE), oksijen saturasyonu, hemoglobin, hematokrit ve laktat düzeyleri kaydedildi. Ayrıca hastaların günlük olarak çalışılan koagülasyon parametrelerinden PT-INR ve aPTT değerleri kaydedildi. Hemogram sonuçlarından hemoglobin, hematokrit ve platelet düzeyleri günlük olarak

kaydedildi, böylece hastaların hemoglobin ve hematokrit düzeyleri hem albümin replasmanı yapılmadan önce ve replasman sonrası 15. ve 90. dakikalarda; hem de günlük olarak hemogramlarından değerlendirilmiş oldu. Hastaların biyokimyasal tetkiklerinden günlük albümin düzeyleri de kaydedildi.

Postoperatif yoğun bakımda kalış süreleri ve ekstübasyon süreleri hesaplanarak kaydedildi. Ayrıca hastaların yoğun bakım takipleri sırasında günlük SOFA skorları hesaplanarak, yoğun bakıma giriş ve çıkış günleri arasındaki SOFA skoru değişimi değerlendirildi.

3.2. Deney Prosedürü

Hemoreolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tam Kan ve Plazma Viskozitesi

Tam kandan ve tam kanı 2500 rpm’de 6 dk 20°C’de santrifüjledikten sonra elde edilen plazmadan 500 µl kullanarak viskozite ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümler, bir rotasyonel viskometre ile (Brookfield DV-II Viscometer), 37°C’de 10, 20 ve 50 rpm kayma hızlarında yapıldı.

Eritrosit Deformabilitesi

Eritrosit deformabilitesi için bir ektasitometre (LORRCA, RR Mechatronics) kullanıldı, çeşitli sıvı kayma kuvvetlerinde lazer difraksiyon analizi ile değerlendirildi. Eritrositler, izotonik fosfat tamponu içinde yoğunluğu %5 viskozitesi 23 olacak şekilde hazırlanmış polyvinylpyrrolidone (PVP-360) çözeltisi içinde yaklaşık 1/200 dilüsyonda süspansiyon haline getirildi. Süspansiyon sisteme koyulduktan sonra uygun kayma kuvvetlerini oluşturacak hızda döndürüldü ve bu kuvvetlerin etkisi altında bırakıldı. Sistemdeki bir lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşarak ekran üzerine yansıyan difraksiyon paterni oluşturmaktadır. Bu patern süspansiyondaki eritrositlerin şeklini ve dönme hareketinin yarattığı akıma oryantasyonlarını yansıttı. Böylece artan kayma kuvvetlerine cevaben eritrositlerin deformabilitesini (şekil değiştirme yeteneklerini) belirledi. Ölçümler 37°C’de gerçekleştirildi. Eritrosit deformabilitesi, sistem tarafından elongasyon indeksi olarak hesaplandı.

Elongasyon indeks (EI) değerleri dokuz kayma kuvveti arasında (0,30 – 75,02 Pa) ölçüldü. Bu değerler kullanılarak her örnek için maksimum elongasyon indeksinin yarısı kadar şekil değiştirmeye neden olan kayma kuvveti (SS1/2) de değerlendirildi.

Eritrosit Agregasyonu

Eritrosit agregasyonu, otolog plazma içinde 37°C sıcaklıkta ölçüldü. Her bir örnekte hematokrit düzeyi %40'a ayarlandıktan sonra ölçüm yapıldı. Eritrosit agregasyonu ölçümü, fotometrik agregometre kullanılarak gerçekleştirildi. Cihaz, aralarında 0,3 m mesafe bulunan, birbirine paralel iki cam plaka ve bunlardan birisini bilgisayar tarafından belirlenen hızda döndüren bir adet motordan oluşmaktadır. İki cam plaka arasına yerleştirilen kan örneğine bir diyot tarafından gönderilen infrared ışık demetinin kan örneğinin diğer tarafındaki fotosensör tarafından algılanıp çeviricilerle ışık geçirgenliği zamana karşı kaydedildi.

Ölçümün başlangıcında cam plakalardan birisi döndürölerek, kan örneği ölçüm noktasında 500 sn⁻¹ kayma hızında 10 saniye kadar hareket ettirildi. Kan örneği içerisindeki eritrosit agregatlarını parçalayan (disagregasyon) bu hareketi izleyen ani bir durma sonrasında kan örneğinin ışık geçirgenliği değişikliğinin zaman içindeki seyri izlenerek, agregasyonun derecesi ve dinamiği saptanabilmektedir. Işık geçirgenliği - zaman eğrilerinin altında kalan alan hesaplanarak, agregasyon derecesi birimsiz olarak agregasyon indeksi şeklinde belirlendi.

3.3. Dışlanma Kriterleri

- 1- 18 yaşından küçük hastalar,
- 2- İntraoperatif süreçte süreçte masif sıvı-kan kaybı olup bu nedenle hemoreolojik parametrelerinin değerlendirilmesinin karmaşık hale geldiği düşünülen hastalar,
- 3- Disseksiyon fazında hemodinamik olarak labil seyreden hastalar,
- 4- Nöbet şartlarında acil olarak alınan, ancak çalışma saatleri itibariyle fizyoloji laboratuvarının kapalı olması sebebiyle hemoreolojik parametreleri değerlendirilemeyecek olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar, 'GraphPad prizm 5' istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen veriler, istatistiksel olarak değerlendirilirken çoklu gruplar arası kıyaslamayı göstermek için tekrarlayan ölçümler tek yönlü varyans analizi (repeated measures One-way ANOVA), posthoc test olarak da Tukey's test kullanıldı. İkili grup kıyaslamasıdaysa Student-t test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri, 0,05 olarak baz alındı. Sonuçlar, $p < 0,05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak verildi.

4. BULGULAR

Hastaların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Total hasta sayısı, yaş, kilo, sigara kullanımı, nakil sebebi, karaciğer donörü, komorbidite, medikasyon, CHILD ve MELD skorları, ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış süreleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Karaciğer nakli yapılan hastaların demografik verileri

n: 17 (6 Kadın / 11 Erkek)
Yaş: 53,24 ± 2,89 yıl
Kilo: 74,18 ± 2,84 kg
Sigara Kullanımı: 9,24 ± 3,51 paket/yıl, (n=7)
Nakil Sebebi: Kriptojenik Karaciğer Yetmezliği (n=9) Viral sebeplere bağlı Karaciğer Yetmezliği (n=4) Alkole bağlı Karaciğer Yetmezliği (n=4)
Karaciğer Donörü: Canlı (n=14) Kadavra (n=3)
Komorbidite: Hipertansiyon (n=9) Diyabet (n=6) Akciğer hastalığı (n=7) Böbrek fonksiyon bozukluğu (n=3) Vitiligo (n=1) Guatr (n=1) Psikiyatrik Bozukluk (n=2)
Medikasyon: Antihipertansif ilaç (n=9) Antidiyabetik ilaç (n=6) Antitüberküloz ilaç (n=3) Diüretik ilaç (n=17) Antipsikotik ilaç (n=1) Antiagregan ilaç (n=1)
CHILD Skoru: 7,53 ± 0,38 (Normal aralık 5-15; hastalarda en düşük 5, en yüksek 11)
MELD Skoru: 16,47 ± 1,30 (Normal aralık 6-40; hastalarda en düşük 10, en yüksek 25)
Operasyon Öncesi Serum IgG Düzeyi: 1528±193,5 mg/dl (700-1600 mg/dl)
Entübasyon Süresi: 1,06±0,30 gün
Y.B Kalma Süreleri: 4,47±0,88 gün

İntraoperatif Süreçteki Kan Ürünü ve Albümin Replasmanlarının Değerlendirilmesi

Hastalara operasyon süresi boyunca yapılan kan eritrosit süspansiyonu, TDP, trombosit ve albümin replasmanlarının miktarı Tablo 4.2’de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. İntra-operatif süreçteki kan ürünleri ve albümin replasmanı

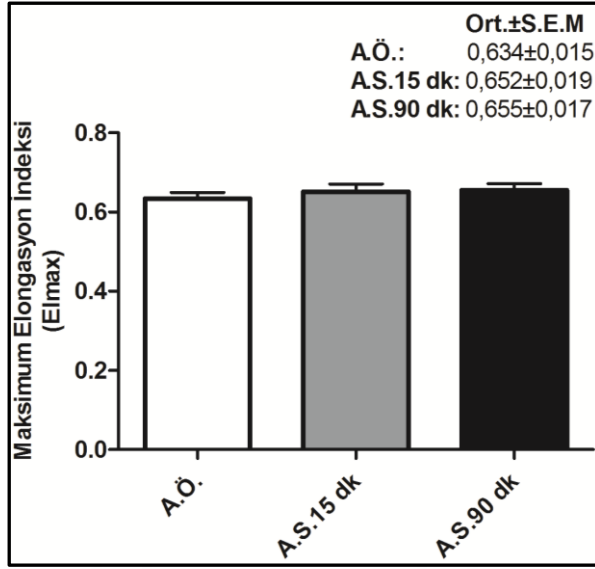
Replasman	Kan	Plazma	Platelet	Albümin
Ünite/Flakon	5,71±1,37 Ü	6,88±1,40 Ü	0,47±0,26 Ü	5,65±2,28 flakon (1 flakon=100 cc)

Hemoreolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

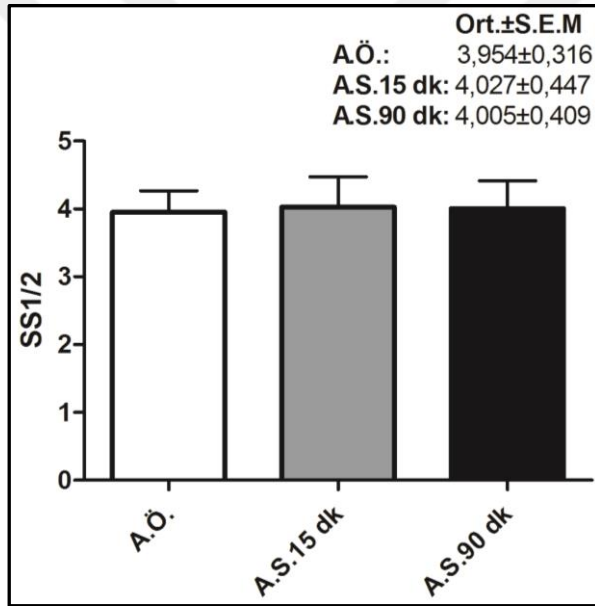
Hastaların EImax, AI, tam kan viskozitesi ve plazma viskoziteleri değerlendirildi.

Eritrosit Deformabilitesi

17 hastaya intraoperatif süreçte albümin replasmanından önce, albümin verildikten 15 ve 90 dakika sonra; ayrıca Y.B’da kaldığı ilk 48 saat içinde albümin verilmişse yine bu süreçte de albüminden önce, albüminden sonra 15. ve 90. dakikalarda eritrosit deformabilitesi değerlendirildi. Albümin öncesi, albüminden 15 dakika ve 90 dakika sonraki veriler kıyaslandığında, gruplar arasında EImax (Şekil 4.1) ve buna paralel olarak SS1/2 (Şekil 4.2) ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



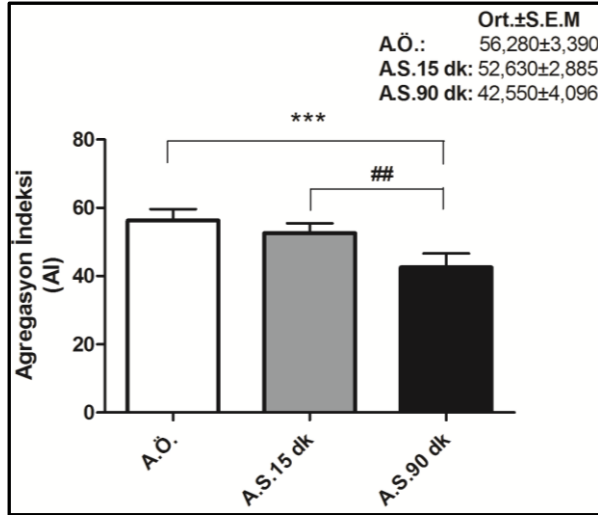
Şekil 4.1. Albümin replasmanı sonrası eritrosit deformabilitesi, Maximum Elongasyon İndeksi (EI_{max}) değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)



Şekil 4.2. Albümin replasmanı sonrası maksimum Elongasyon İndeksinin yarısı kadar şekil değişikliğine sebep olan kayma kuvveti (SS1/2) değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Eritrosit Agregasyonu

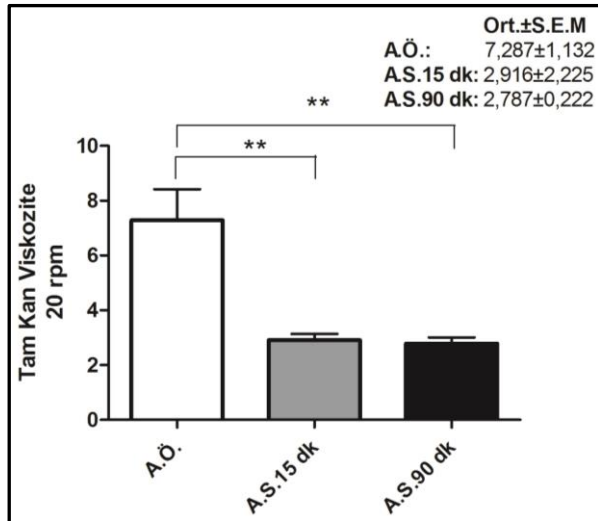
17 hastaya intraoperatif süreçte albümin replasmanından önce, albümin verildikten 15 ve 90 dakika sonra; ayrıca Y.B’da kaldığı ilk 48 saat içinde albümin verilmişse yine bu süreçte de albüminden önce, albüminden sonra 15. ve 90. dakikalarda eritrosit agregasyonu değerlendirildi. Albümin infüzyonu öncesi ve albümin verildikten 15 dakika sonraki değerler arasında agregasyon indeksi bakımından önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak eritrosit agregasyonunda, albümin replasmanından 90 dakika sonra albümin verilmeden önceki ($p<0,001$) ve albümin replasmanından 15 dakika sonraki ($p<0,01$) ortalamalara kıyasla istatistiksel olarak önemli bir şekilde azalma olduğu gösterildi (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Albümin replasmanı sonrası agregasyon indeksi değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Tam Kan Viskozitesi

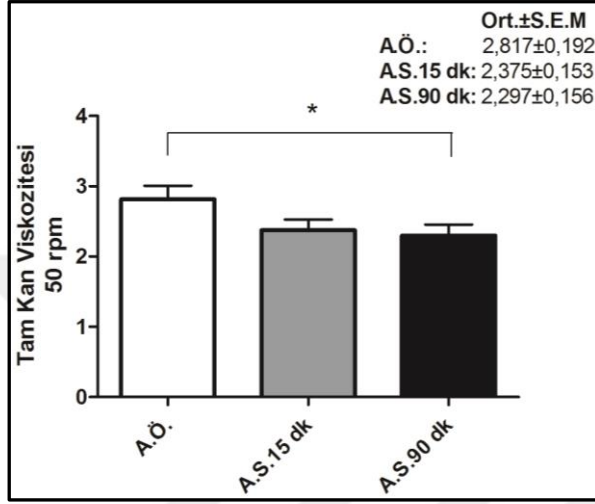
17 hastaya intraoperatif süreçte albümin replasmanından önce, albümin verildikten 15 ve 90 dakika sonra; ayrıca Y.B’da kaldığı ilk 48 saat içinde albümin verilmişse yine bu süreçte de albüminden önce, albüminden sonra 15. ve 90. dakikalarda tam kan viskozitesi 20 ve 50 rpm’de değerlendirildi. Albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra, 20 rpm’de, tam kan viskozitesi, albümin replasmanından önceki tam kan viskozitesine kıyasla istatistiksel olarak önemli düşme gösterdi ($p<0,01$, $p<0,01$). Replasmandan 15 ve 90 dakika sonraki viskozite ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Albümin replasmanı sonrası tam kan viskozitesi değişiklikleri (20 rpm) (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

50 rpm’deki tam kan viskozitesi ölçümleri incelendiği zaman ise, albümin replasmanından 15 dakika sonra, replasman yapılmadan önceki tam kan viskozite

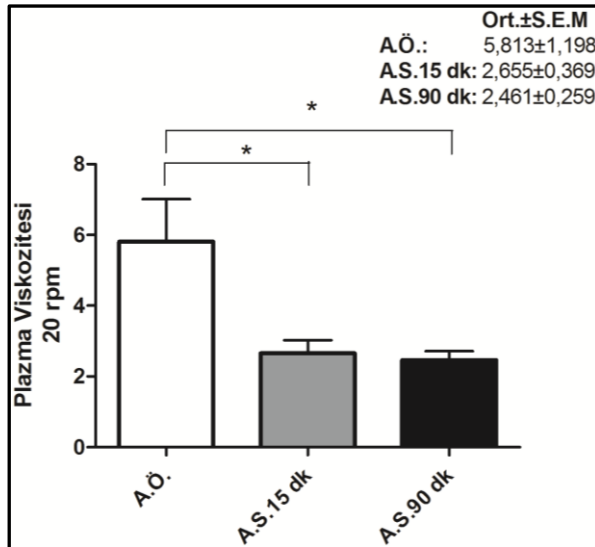
ortalamasına kıyasla azalma kaydedildi. Ancak bu durum istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$). Albümin replasmanından 90 dakika sonraki tam kan viskozite ölçümünde, replasmandan önceki duruma kıyasla istatistiksel olarak önemli azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Replasmandan 15 ve 90 dakika sonra ölçülen tam kan viskozitesi ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Albümin replasmanı sonrası tam kan viskozitesi değişiklikleri (50 rpm) (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

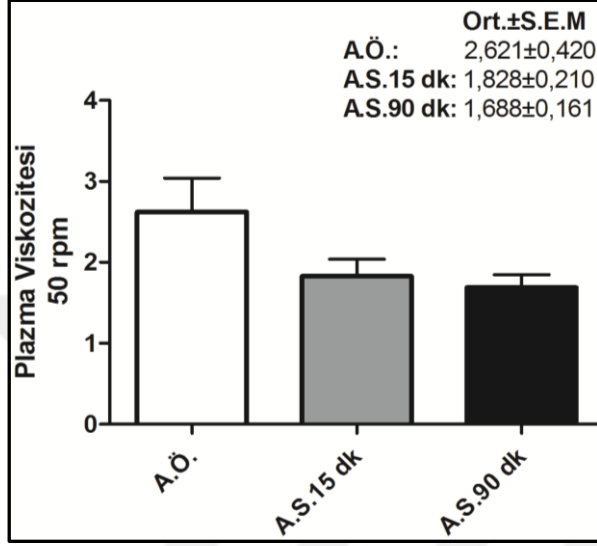
Plazma Viskozitesi

Albümin replasmanı öncesi, replasmandan 15 ve 90 dakika sonra, 20 ve 50 rpm'lerde plazma viskozitesi değerlendirildi. Albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra 20 rpm'de plazma viskozitesi ortalaması, albümin replasmanından önceki değere kıyasla düşme gösterdi ($p<0,05$). Replasmandan 15 ve 90 dakika sonraki viskozite değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Albümin replasmanı sonrası plazma viskozitesi değişiklikleri (20 rpm) (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

50 rpm'deki plazma viskozitesi değerleri değerlendirildiği zaman; albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra, replasman yapılmadan önceki viskozite ölçüm ortalamalarına kıyasla azalma olduğu görüldü, ancak bu durum istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0,05$, sırasıyla; $p=0,120$, $p=0,070$) (Şekil 4.7).



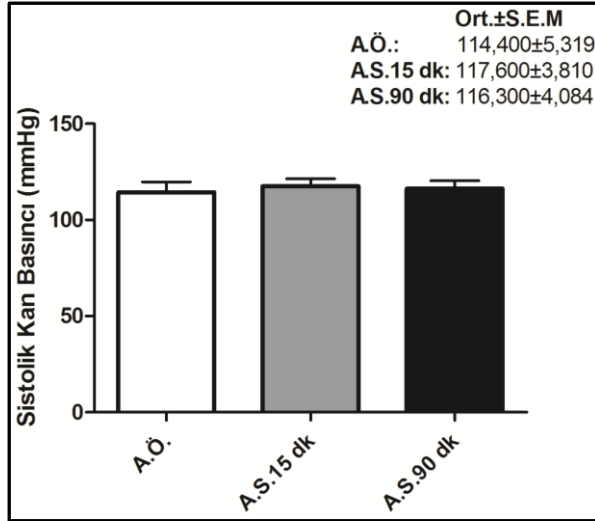
Şekil 4.7. Albümin replasmanı sonrası plazma viskozitesi değişiklikleri (50 rpm) (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Hemodinamik Verilerin Değerlendirilmesi

Hastaların sistolik, diastolik, orta arter kan basınçları, nabız ve SVB değerleri, albümin replasmanından önce, replasmandan 15 dakika ve 90 dakika sonra kaydedildi.

Sistolik Kan Basıncının Değerlendirilmesi

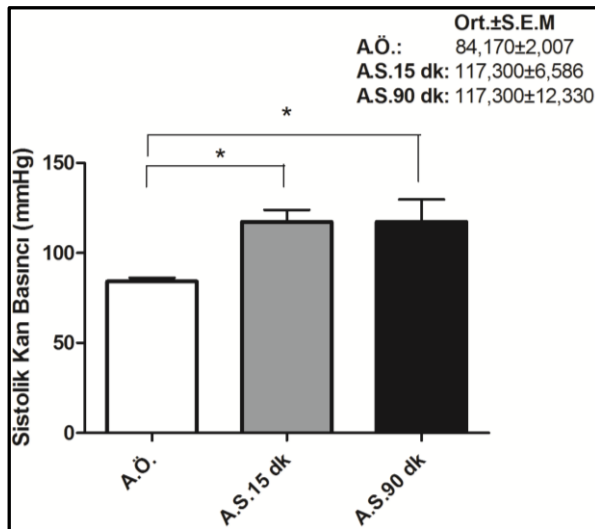
Sistolik kan basıncı değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar karşılaştırıldığında bu değerler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Albümin replasmanı sonrası sistolik kan basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

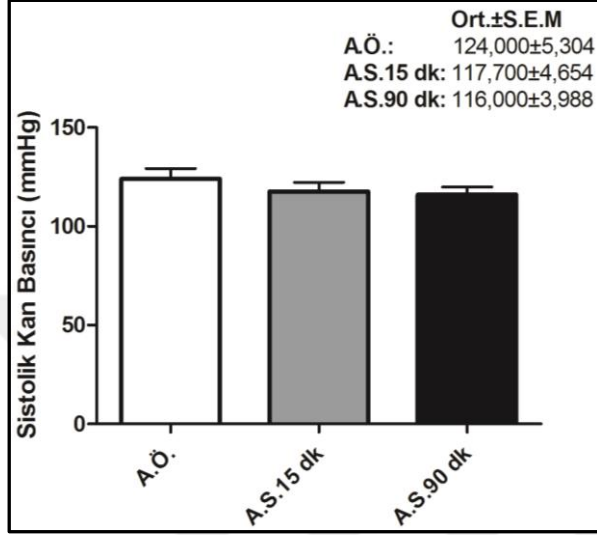
Hastalar kendi arasında albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı değerlerinin 90 mmHg altında ve üzerinde olmasına göre ikiye ayrıldı. Bu iki grupta albümin replasmanının sistolik kan basıncı üzerine etkileri tekrar değerlendirildi.

Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında, replasman sonrası 15. ve 90. dakikalardaki sistolik kan basıncı ortalamalarında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında olan hastalarda replasman sonrası sistolik kan basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

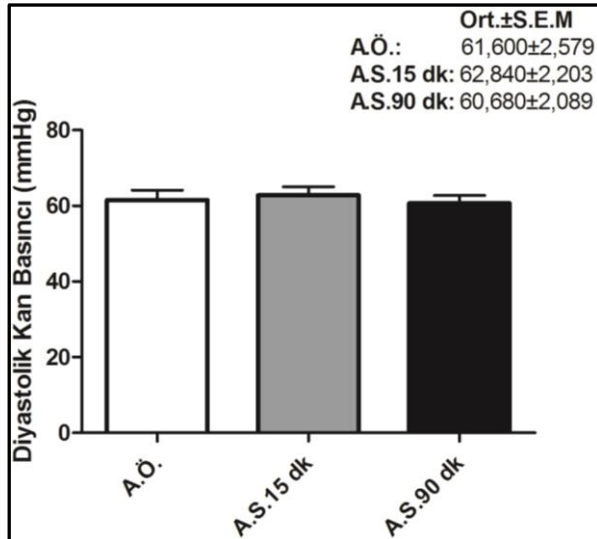
Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında ise, replasman sonrası 15.ve 90. dakikalardaki sistolik kan basıncı ortalamalarında farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda replasman sonrası sistolik kan basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Diastolik Kan Basıncının Değerlendirilmesi

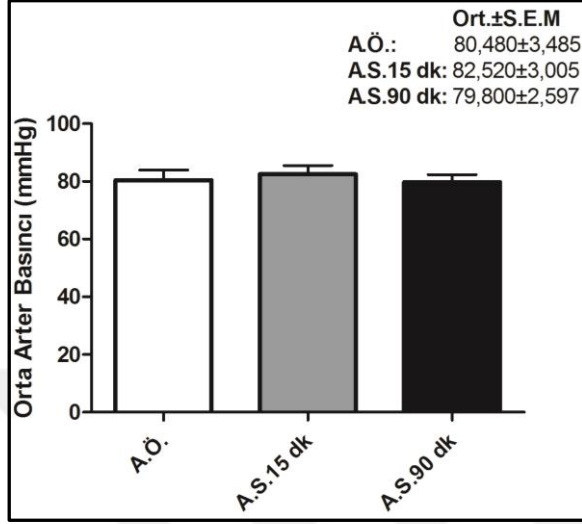
Diastolik kan basıncı ortalamalarında, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Albümin replasmanı sonrası diastolik kan basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Orta Arter Basıncının Değerlendirilmesi

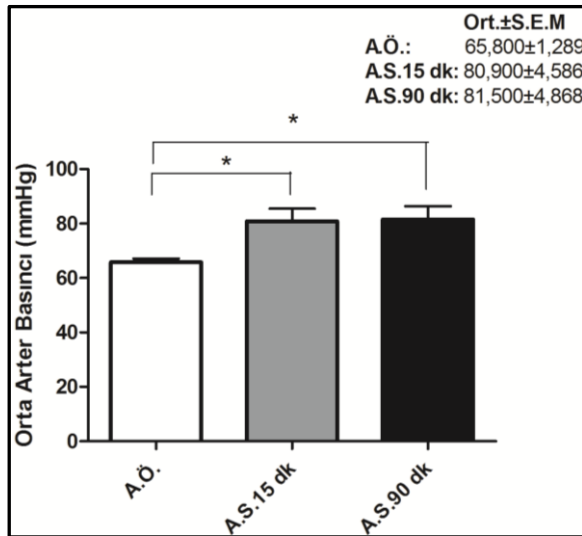
Orta arter basıncı ortalamalarında, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Albümin replasmanı sonrası orta arter basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

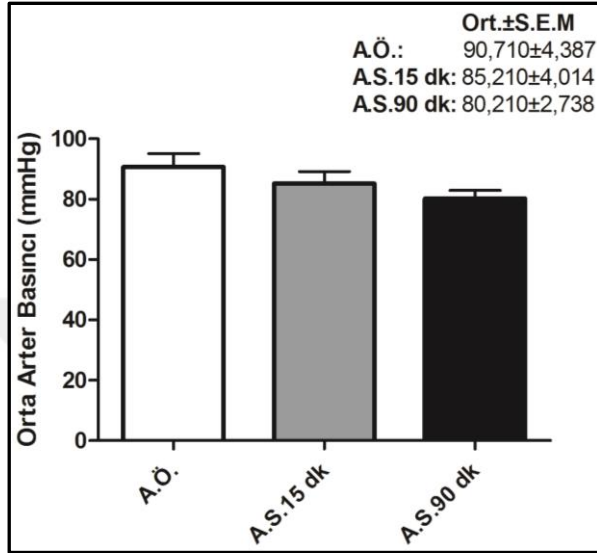
Hastalar kendi arasında albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı değerlerinin 70 mmHg altında ve üzerinde olmasına göre ikiye ayrıldı. Bu iki grupta albümin replasmanının orta arter kan basıncı üzerine etkileri tekrar değerlendirildi.

Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın altında olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında, replasmandan sonraki 15. ve 90. dakikalarda ölçülen orta arter basıncı ortalamalarında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi ($p<0.05$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın altında olan hastalarda replasman sonrası orta arter basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

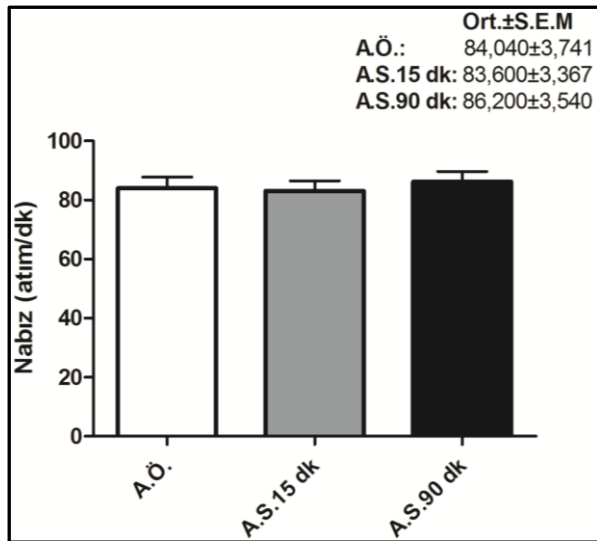
Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında ise, replasmandan sonraki 15. ve 90. dakikalardaki orta arter basıncı ortalamalarında fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın üzerinde olan hastalarda replasman sonrası orta arter basıncı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Nabız Verilerinin Değerlendirilmesi

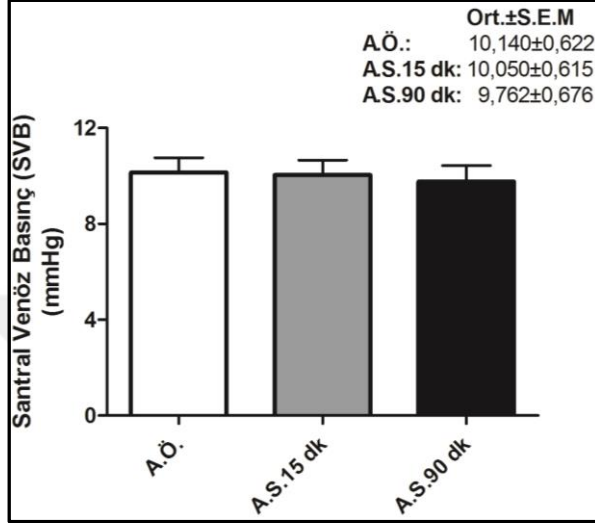
Nabız değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Albümin replasmanı sonrası nabız değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

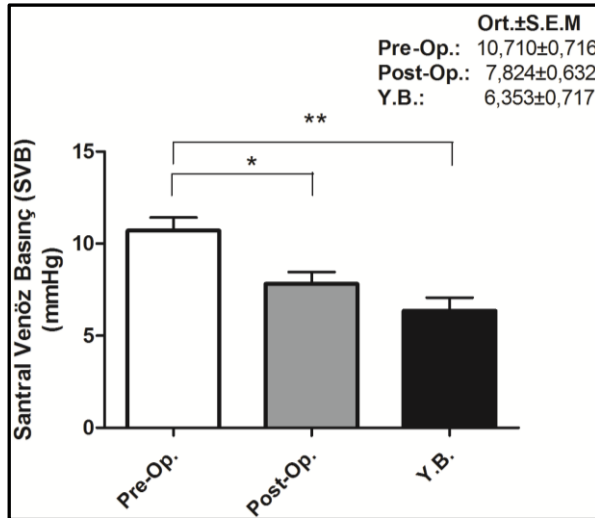
Santral Venöz Basınç Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların SVB değerleri, albümin replasmanından önce, replasmandan 15 ve 90 dakika sonra kaydedildi, ortalamalar karşılaştırıldığında aralarında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Albümin replasmanı sonrası santral venöz basınç değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Ek olarak SVB değerleri hastaların preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk günlerinde kaydedildi. Postoperatif ($p<0,05$) ve yoğun bakımdaki ilk günlerinde kaydedilen ($p<0,01$) SVB ortalamalarının her ikisi de, preoperatif SVB değerine göre düşük bulundu. Postoperatif ve yoğun bakım ilk günü SVB ortalamaları arasında ise önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.17).



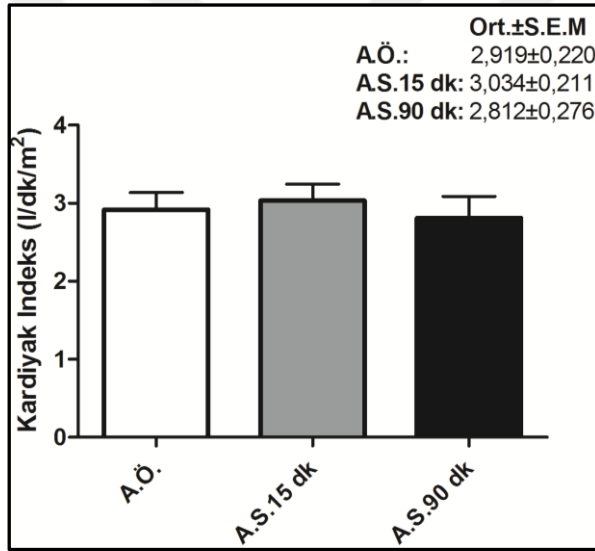
Şekil 4.17. Albümin replasmanı sonrası santral venöz basınç değişiklikleri (Pre-op: preoperatif, Post-op: postoperatif, Y.B: yoğun bakım)

İleri Hemodinamik Monitorizasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların CI, SVR, ESWL ve GEDI değerleri, ileri hemodinamik monitorizasyon yapılan 9 hastada, albümin replasmanı öncesi ve sonrasında kaydedildi.

Kardiyak İndeks Verilerinin Değerlendirilmesi

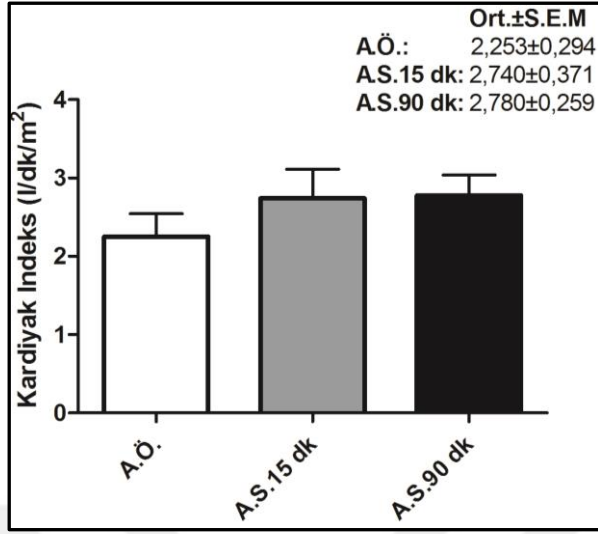
CI değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Albümin replasmanı sonrası kardiyak indeks değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

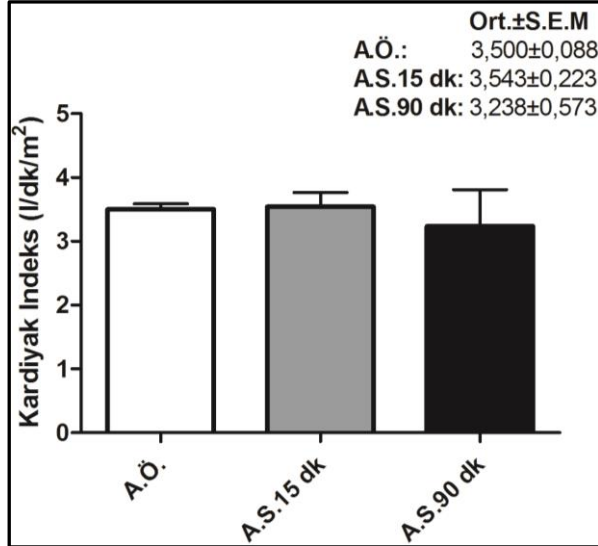
Hastalar albümin replasmanı öncesi CI değerleri 3 lt/dk'nın altında ve üzerinde olmasına göre ikiye ayrılarak albümin replasmanının etkisi araştırıldı.

Albümin replasmanı öncesi CI değeri 3 lt/dk'nın altında olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki CI değerlerinde artış eğilimi gözlemlendi, ancak bu artış istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Albümin replasmanı öncesi kardiyak indeks değeri 3 lt/dk'nın altında olan hastalarda albümin replasmanının etkisi (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

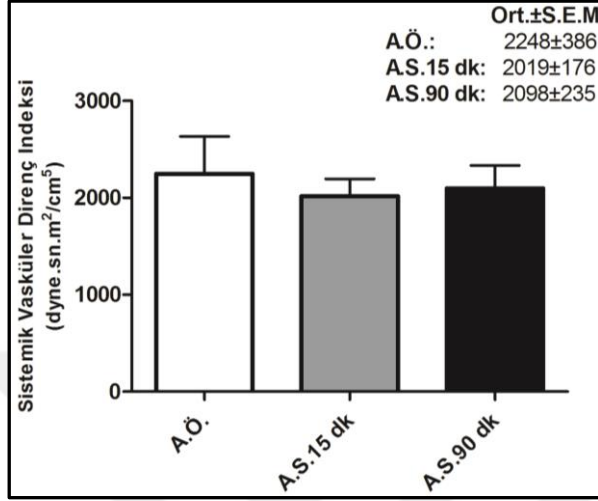
Albümin replasmanı öncesi CI değeri 3 lt/dk'nın üzerinde olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında ise, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki CI ortalamalarında fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Albümin replasmanı öncesi kardiyak indeks değeri 3 lt/dk'nın üzerinde olan hastalarda albümin replasmanının etkisi (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Sistemik Vasküler Direnç Verilerinin Değerlendirilmesi

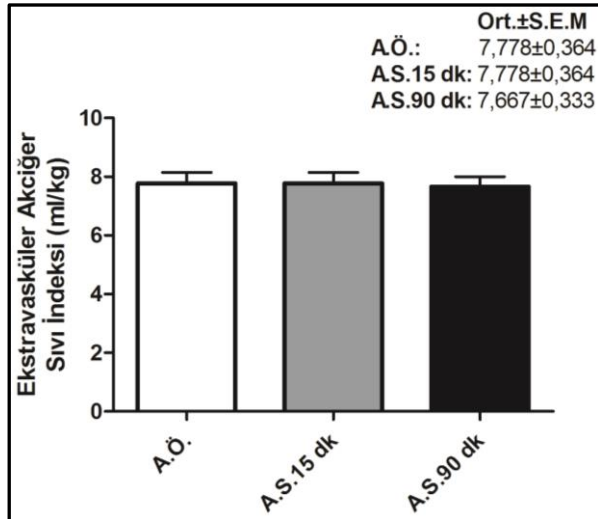
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki SVR ortalamaları karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Albümin replasmanı sonrası sistemik vasküler direnç değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Ekstravasküler Akciğer Sıvısı Verilerinin Değerlendirilmesi

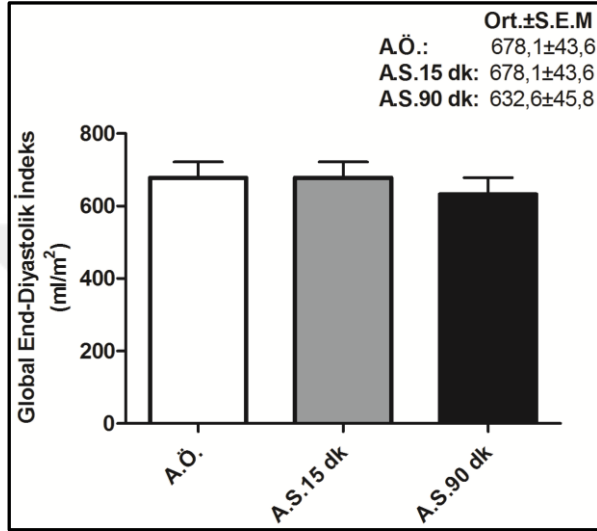
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ESWL ortalamaları karşılaştırıldı ve fark bulunmadığı anlaşıldı ($p>0,05$) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Albümin replasmanı sonrası ekstravasküler akciğer sıvısı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Global End-Diastolik İndeks Verilerinin Değerlendirilmesi

Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalama GEDI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.23).



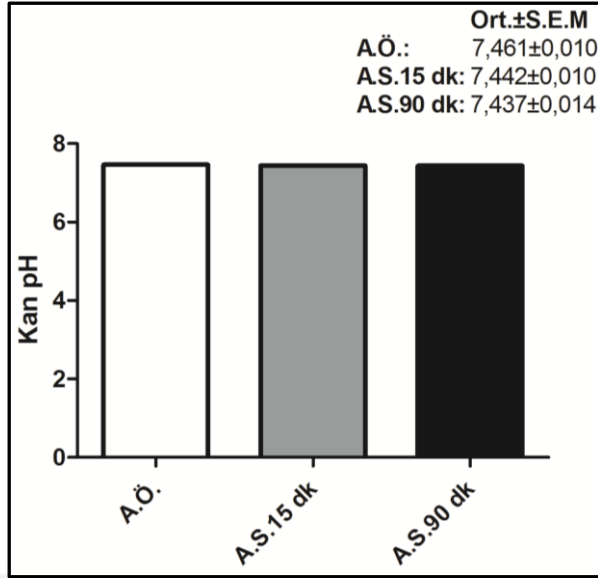
Şekil 4.23. Albümin replasmanı sonrası Global End-Diastolik İndeks değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Kan Gazı Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların kan gazında pH, PaCO₂, PaO₂, bikarbonat (HCO₃) düzeyi, baz açığı (BE), oksijen saturasyonu (SatO₂), hemoglobin, hematokrit ve laktat düzeylerinin, albümin replasmanına bağlı olarak değişimi araştırıldı.

pH Verilerinin Değerlendirilmesi

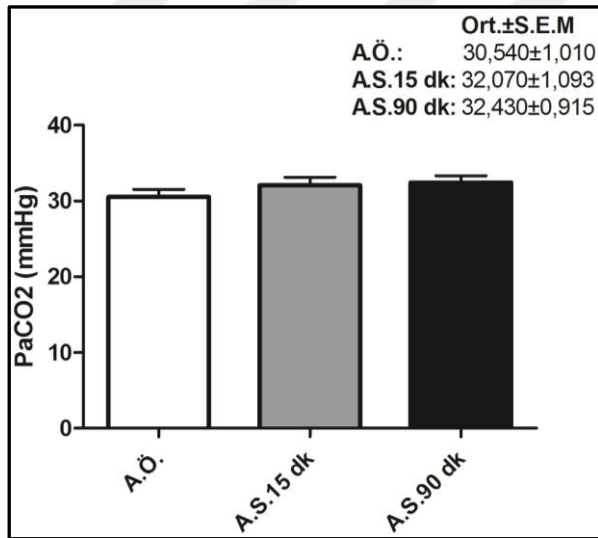
pH değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalama değerler karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Albümin replasmanı sonrası pH değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Parsiyel Karbondioksit Basıncı Verilerinin Değerlendirilmesi

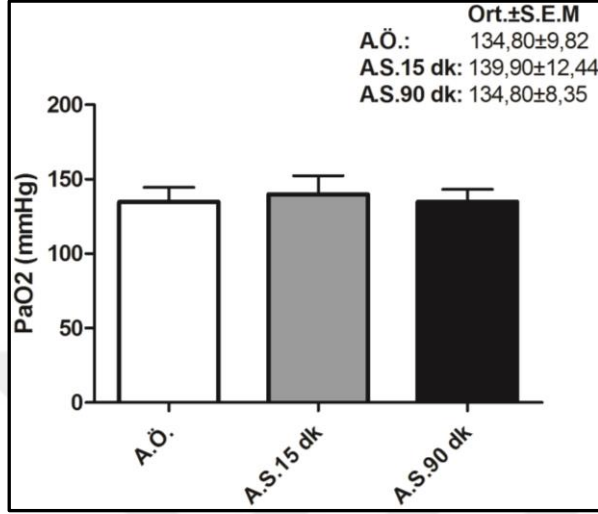
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki PaCO₂ ortalamaları karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Albümin replasmanı sonrası parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Parsiyel Oksijen Basıncı Verilerinin Değerlendirilmesi

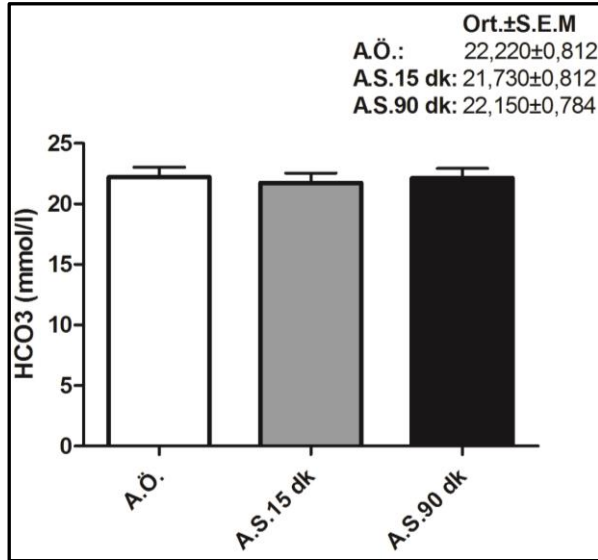
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki PaO₂ ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Albümin replasmanı sonrası parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Bikarbonat Düzeyi Verilerinin Değerlendirilmesi

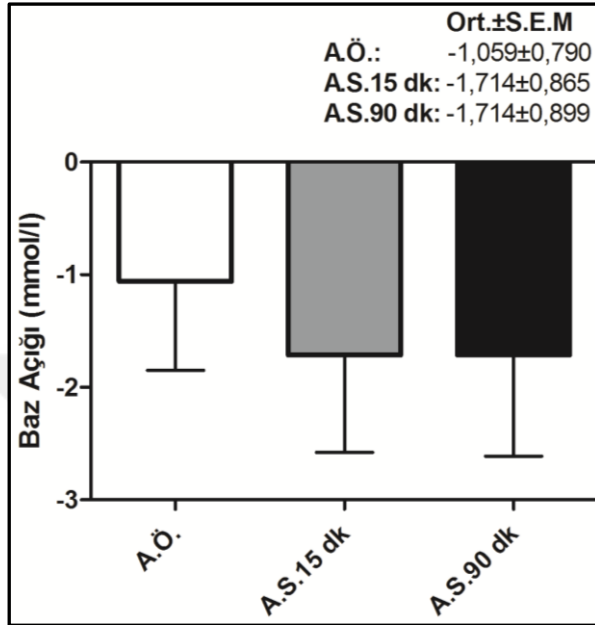
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki HCO₃ ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Albümin replasmanı sonrası bikarbonat (HCO₃) düzeyi değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Baz Açığı Verilerinin Değerlendirilmesi

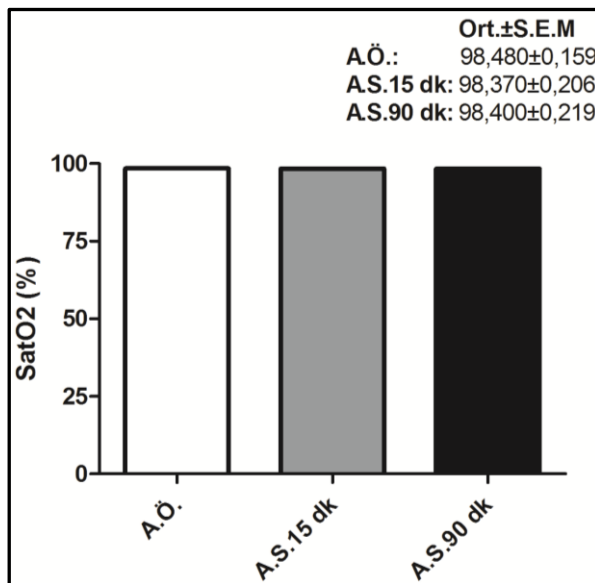
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalama BE değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. Albümin replasmanı sonrası baz açığı değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Oksijen Saturasyonu Verilerinin Değerlendirilmesi

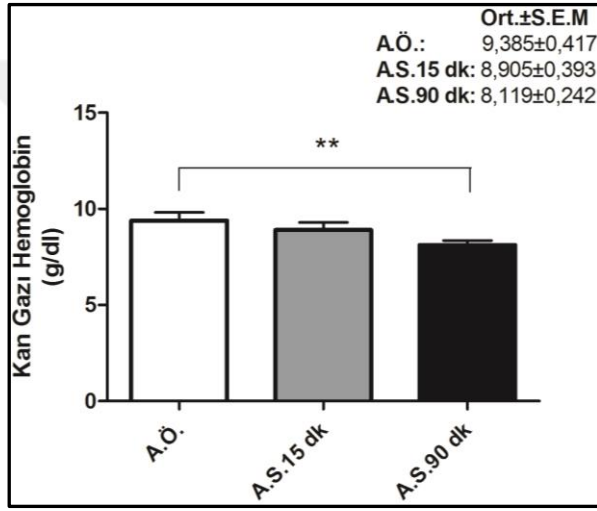
Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki SatO₂ ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Albümin replasmanı sonrası oksijen saturasyonu (SatO₂) değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Hemoglobin Verilerinin Değerlendirilmesi

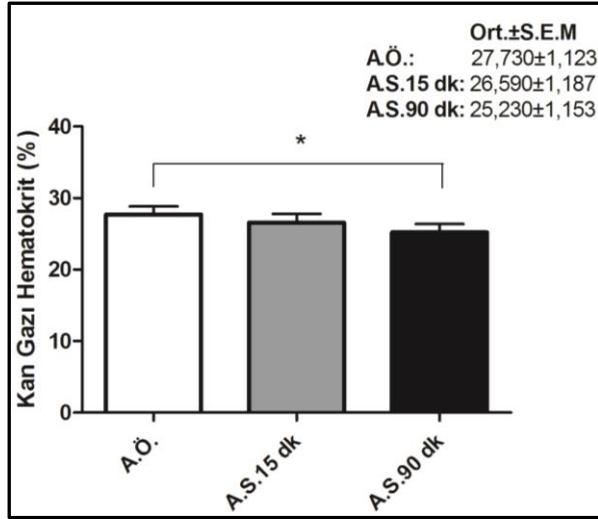
Hemoglobin verileri incelendiği zaman, albümin replasmanından 15 dakika sonra, replasman yapılmadan önceki hemoglobin ortalamasına kıyasla azalma eğilimi gözlemlendi. Ancak bu azalma istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) ($p=0,089$). Albümin replasmanından 90 dakika sonraki hemoglobin ortalamasında ise, replasmandan önceki duruma kıyasla istatistiksel olarak önemli azalma kaydedildi ($p<0,01$). Replasmandan 15 ve 90 dakika sonraki hemoglobin değerleri arasında ise fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.30).



Şekil 4.30. Albümin replasmanı sonrası hemoglobin değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Hematokrit Verilerinin Değerlendirilmesi

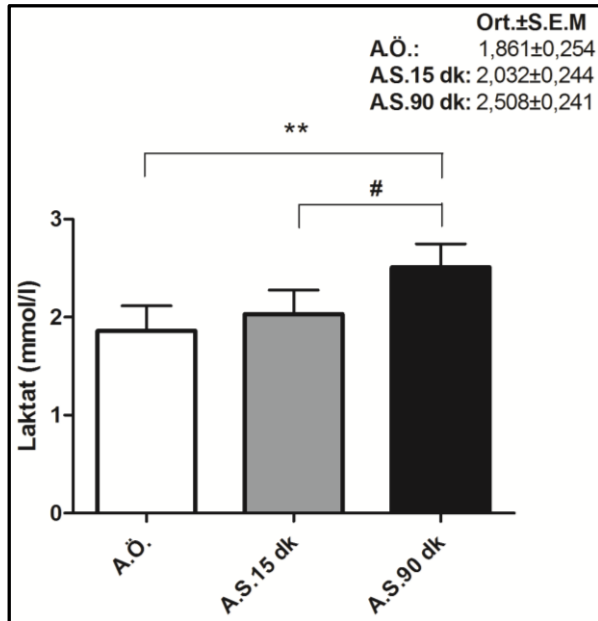
Albümin replasmanından 15 dakika sonra, replasman yapılmadan önceki hematokrit ortalamasına kıyasla azalma oluştu. Ancak bu durum istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$). Albümin replasmanından 90 dakika sonraki hematokrit değerinde ise, replasmandan önceki duruma kıyasla istatistiksel olarak önemli azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Replasmandan 15 ve 90 dakika sonraki hematokrit ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.31).



Şekil 4.31. Albümin replasmanı sonrası hematokrit değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Laktat Düzeyi Verilerinin Değerlendirilmesi

Albümin öncesi ve albümin verildikten 15 dakika sonraki laktat ortalamaları bakımından önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak laktat düzeyi artma eğilimindeydi. Albümin replasmanından 90 dakika sonra albümin verilmeden önceki ($p<0,01$) ve albümin replasmanından 15 dakika sonraki ($p<0,05$) ortalamalara kıyasla istatistiksel olarak önemli bir artış olduğu gösterildi (Şekil 4.32).



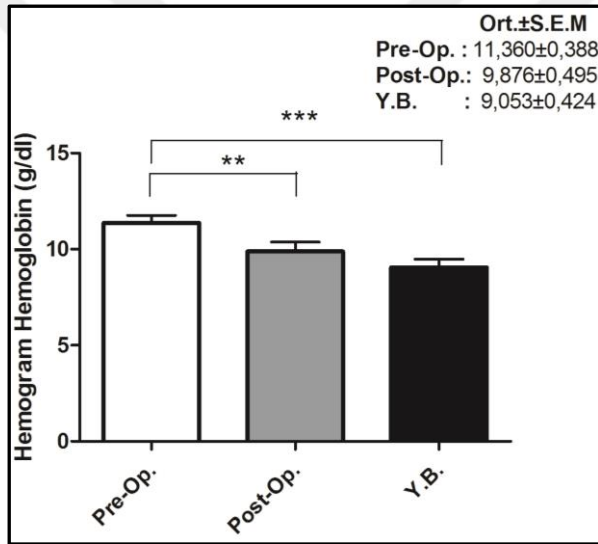
Şekil 4.32. Laktat düzeyi değişiklikleri (A.Ö: Albümin infüzyonu öncesi, A.S: Albümin infüzyonu sonrası)

Hemogram Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların hemoglobin, hematokrit ve platelet değerleri, preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk günlerinde kaydedildi.

Hemoglobin Verilerinin Değerlendirilmesi

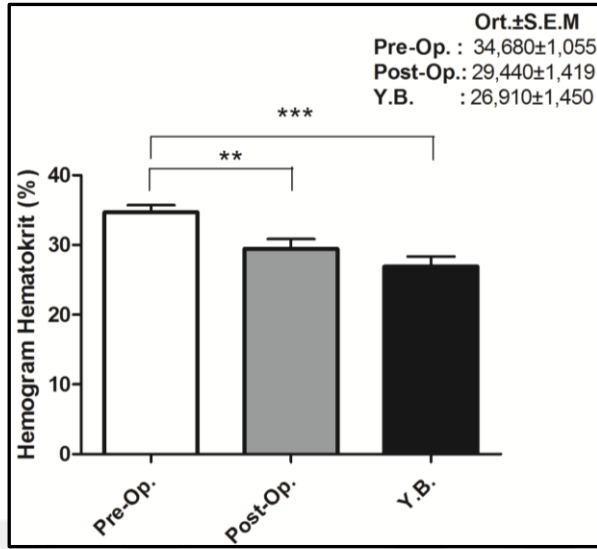
Preoperatif, postoperatif ve Y.B ilk gün ortalamaları karşılaştırıldığında, hem postoperatif ($p<0,01$) hem yoğun bakım birinci günde ($p<0,001$), preoperatif hemoglobin ortalamasına kıyasla önemli azalma olduğu görüldü (Şekil 4.33).



Şekil 4.33. Hemoglobin değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

Hematokrit Verilerinin Değerlendirilmesi

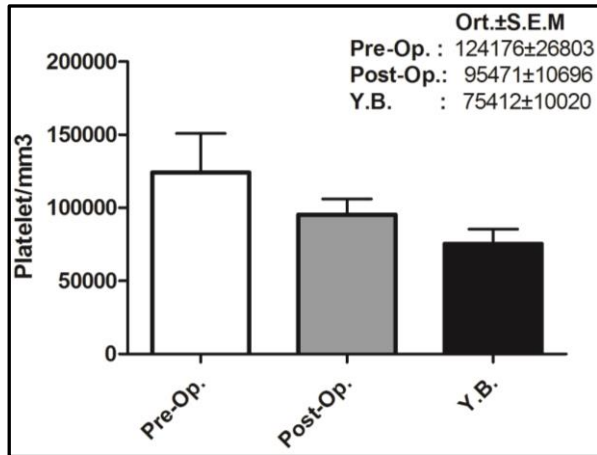
Preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk gün değerleri karşılaştırıldığında, hem postoperatif ($p<0,01$) hem Y.B birinci gün kaydedilen ($p<0,001$) hematokrit değeri ortalamalarında, preoperatif değerine kıyasla önemli azalma olduğu görüldü (Şekil 4.34).



Şekil 4.34. Hematokrit değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

Platelet Sayısı Verilerinin Değerlendirilmesi

Preoperatif, postoperatif ve Y.B ilk gün değerleri karşılaştırıldığında platelet sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$) ($p=0,064$). Ancak albümin infüzyonu sonrasında azalma eğiliminde olduğu görüldü (Şekil 4.35).



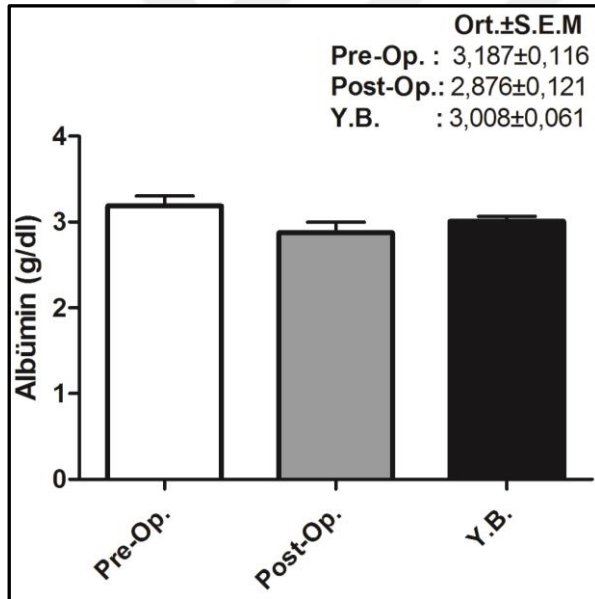
Şekil 4.35. Platelet sayısı değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: yoğun bakım)

Plasma Protein Düzeyi Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların plazma albümin düzeyi preoperatif, postoperatif ve Y.B ilk günlerinde, plazma fibrinojen düzeyleri albümin replasmanından önce, replasmandan 15 ve 90 dakika sonra ölçülerek kaydedildi. IgG değerleri ise preoperatif hasta kayıtlarından öğrenildi. Preoperatif plazma IgG düzeyi ortalaması $1528 \pm 193,5$ mg/dl bulundu (Normal aralığı 700-1600 mg/dl).

Albümin Düzeyi Verilerinin Değerlendirilmesi

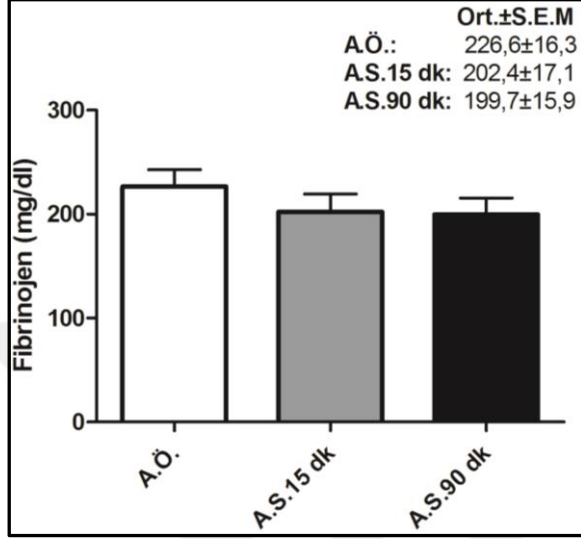
Albümin değerlerinde, preoperatif, postoperatif ve Y.B ilk gün değerleri karşılaştırıldığında ortalamalar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.36).



Şekil 4.36. Albümin düzeyi değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

Fibrinojen Düzeyi Verilerinin Değerlendirilmesi

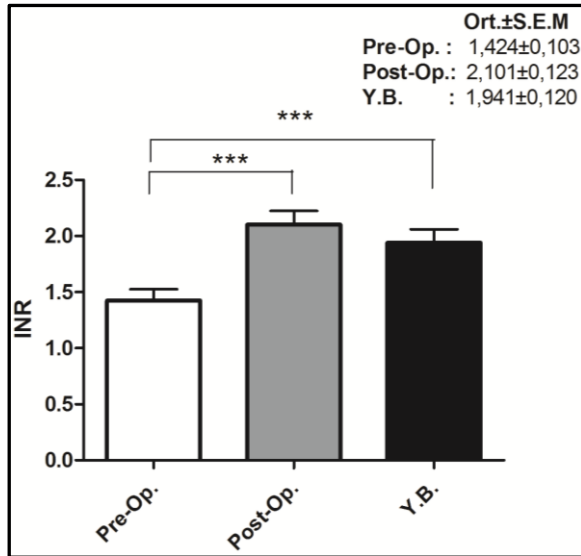
Fibrinojen değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.37).



Şekil 4.37. Fibrinojen düzeyi değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

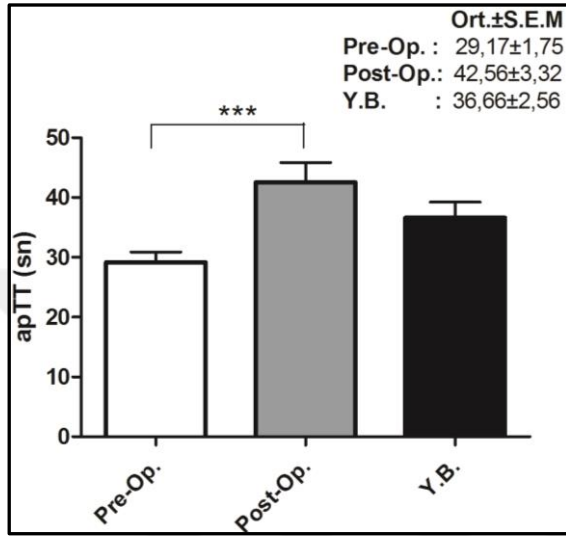
Koagülasyon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların aPTT ve uluslararası düzeltme oranı INR değerleri; preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk günlerinde kaydedildi. Preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk gün INR ortalamaları karşılaştırıldığında, hem postoperatif ($p<0,001$) hem de Y.B ilk gününde ($p<0,001$) preoperatif değerine kıyasla önemli artma olduğu görüldü (Şekil 4.38).



Şekil 4.38. Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

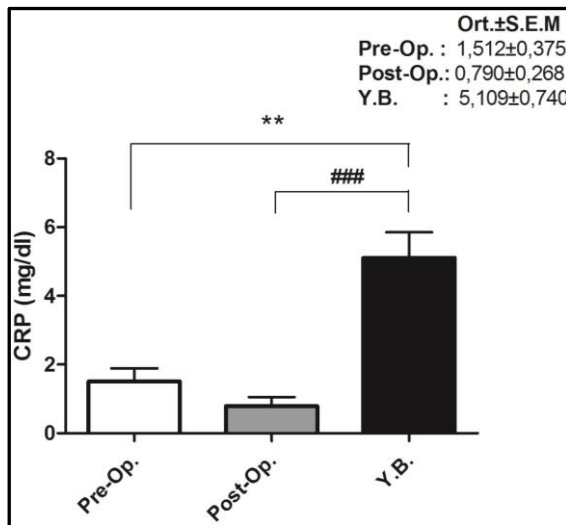
Postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk gün ortalama aPTT değeri, preoperatif ortalamaya göre artış gösterdi. Bu artış, sadece postoperatif dönemde istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0,001$). Y.B ilk gün aPTT ortalaması, postoperatif değerine göre azalma eğilimindeydi, ancak bu azalma istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0,05$) (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

C-Reaktif Protein Düzeylerinin Değerlendirilmesi

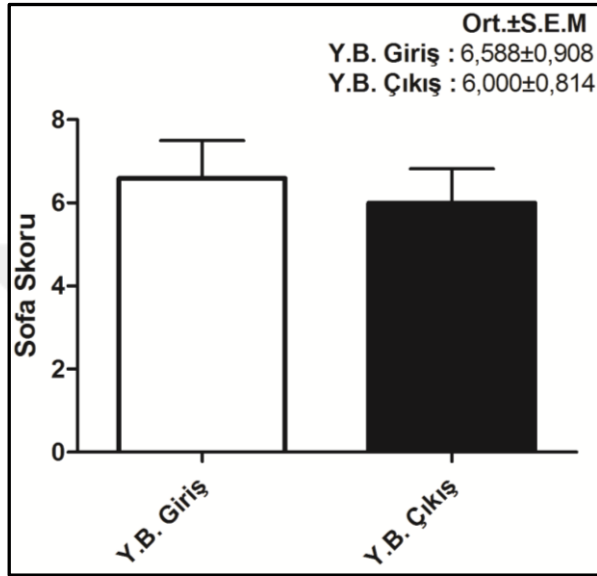
Hastaların CRP değerleri, preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk günlerinde kaydedildi. Postoperatif CRP ortalamasında, preoperatif değere kıyasla düşme eğilimi gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Y.B ilk gün CRP ortalaması hem preoperatif ($p<0,01$) hem de postoperatif ($p<0,001$) değerlere kıyasla önemli artış gösterdi (Şekil 4.40).



Şekil 4.40. Aktive C-Reaktif Protein (CRP) değişiklikleri (Pre-op: Preoperatif, Post-op: Postoperatif, Y.B: Yoğun bakım)

SOFA Skoru Değerlendirilmesi

Hastaların yoğun bakıma giriş ve çıkış günlerindeki SOFA skorları ortalamaları kaydedildi. Y.B'dan çıkış günündeki SOFA skoru ortalaması, giriş gününe kıyasla azalma eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.41).



Şekil 4.41. SOFA skoru değişiklikleri (Y.B: Yoğun bakım)

5. TARTIŞMA

Karaciğer nakli yapılan hastalarda kanın akışkanlık özellikleri çok önemlidir, çünkü nakledilen karaciğerde yeni oluşturulan anastomozun işlevselliği ve nakledilen karaciğerin perfüzyonu için kan akışkanlığı büyük önem arz etmektedir. Karaciğer, pıhtılaşma faktörleri ve proteinlerin sentezinde temel rol üstlendiğinden, karaciğer fonksiyonlarını etkileyen patolojiler de kanın reolojik özelliklerini değiştirebilir. Karaciğer yetersizliği olan ve organ nakli uygulanan hastalarda hemoreoloji alanında elde edilecek veriler tedavi başarısını doğrudan etkileyebilir.

Karaciğer nakli sırası ve izleyen postoperatif süreçte replasman ve/veya hemodinamik stabilizasyon amacıyla albümin tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, albüminin koagülasyon sürecini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda antikoagülan (160,161), diğerlerinde ise prokoagülan özelliklerinden bahsedilmektedir (164,165). Albüminin hemoreoloji ile ilişkisi birçok çalışmada ele alınmış, farklı sonuçlar bildirilmiştir (74,169,170, 171, 172).

Eritrosit deformabilitesinin plazma albümin konsantrasyonundan etkilenebileceği Nagase analbüminemik sıçanlarda yapılan bir çalışma ile ilk kez ortaya konmuştur. Nagase analbüminemik sıçanlarda hipoalbümineminin eritrosit membranında fosfolipid kompozisyonunda değişikliklere neden olarak eritrosit deformabilitesinde düşmeye ve kan viskozitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (170). 2015 yılında yapılan bir çalışmada 6 ila 7 hafta hipotermik koşullarda saklanan eritrositlerin albümin içeren bir solüsyonda yıkanmaları ile eritrosit şeklinin korunduğu, süspansiyon viskozitesinin azaldığı ve böylece mikrovasküler perfüzyonun daha etkin şekilde gerçekleştiği gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada depo edilen eritrositlerde gözlenen deformabilite düşüşü albümininden etkilenmemiştir (169).

Eritrosit agregasyonu ile albümin konsantrasyonları arasında bir ilişki olabileceği, plazma fibrinojen/albümin oranında artışın eritrosit agregasyonunu arttırmasının gözlenmesiyle ilk kez ortaya atılmıştır (173). Özellikle kronik böbrek yetmezliğinde plazma albümin konsantrasyonundaki düşme bu hastalarda eritrosit agregasyonunun ve tam kan viskozitesinin artışı ile ilişkilendirilmiştir, negatif korelasyon olabileceği ilk kez nefrotik sendromlu çocuklarda gösterilmiştir (174).

Çalışmamızda, karaciğer nakli yapılan hastalarda perioperatif dönemde hemoreolojik, hemodinamik ve koagülasyon parametrelerinin değişimini ve bu hastalara intraoperatif süreçte rutin olarak; postoperatif YB takibinde de klinik değerlendirme sonuçlarına dayanılarak uygulanan albümin infüzyonunun etkilerini inceledik. Detaylı literatür taramalarımıza dayanarak, çalışmamızın karaciğer nakli yapılan hastalarda perioperatif hemoreolojik parametrelerin değişimini ve albümin infüzyonunun bu parametreler üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışma olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamıza dahil edilen 17 hasta etiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, 9 hastada kriptojenik, 4 hastada viral, 4 hastada alkole bağlı karaciğer yetersizliği nedeniyle karaciğer nakli yapıldığı görüldü. Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık neden olarak HBV enfeksiyonu etken gösterilmiştir (18) ancak, pek çok çalışmada son dönem karaciğer yetersizliğinin en sık rastlanılan nedeni, HCV enfeksiyonuna bağlı siroz olarak bildirilmiştir (175,176,177).

Hastaların ameliyata alınmadan önceki CHILD ve MELD skorları değerlendirildiğinde, bu skorların çok yüksek olmadığı, hastaların tamamının CHILD A-B grubunda olduğu görüldü. Çalışmamıza alınan 17 hastada greft kaynağına bakıldığında, greft karaciğerin 14 hastada canlıdan, 3 hastada kadavradan sağlandığı görüldü. Anlaşılabileceği üzere vakaların çoğu canlı vericiden ve elektif şartlarda yapılan karaciğer nakli idi. Hastalar son dönem karaciğer yetersizliği aşamasına gelmediği ya da acil şartlarda nakil planlanmak zorunda kalınan vakalar olmadığı için, CHILD ve MELD skorlarının düşük olduğu düşünüldü.

Çalışmamızın temel amacı, karaciğer nakli uygulanan hastalarda perioperatif dönemde hemoreolojik parametrelerin seyrinin değerlendirilmesi olduğundan eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, tam kan viskozitesi ve plazma viskozitesi ölçümleri gerçekleştirildi. Albümin replasmanı ile ilişkili olarak hemoreolojik sonuçların değişebileceği ön görülerek analizler infüzyon öncesi ve sonrasında planlandı. Olası hemoreolojik değişikliklerin albümin infüzyonu ve plazma konsantrasyonu ile bağlantısının anlaşılabilmesi için infüzyon sonrası ölçümler 15. ve 90. dakikalarda alınan kan örnekleri ile yapıldı. Çalışma modelinin bu şekilde oluşturulması hem karaciğer nakli yapılan hastalarda perioperatif

hemoreolojik değişikliklerin incelenmesine, hem de albümin infüzyonunun hemoreoloji üzerine akut etkilerinin anlaşılmasına olanak sağladı.

Eritrosit deformabilitesine bakıldığında; albümin öncesi, albüminden 15 ve 90 dakika sonra alınan kanlar ile yapılan ölçümlerde, Elmax ve buna paralel olarak SS1/2 ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Wong tarafından yapılan bir çalışmada, albüminin eritrosit ekinositozunu tersine çevirebildiğı ve klinik olarak anlamlı olan bu özellikten dolayı, albüminin transfüzyon tıbbı açısından önemli olabilecek yeni bir süreçte önerilebileceğı belirtilmiştir (178). Aynı çalışmada, bazı radyografik kontrast maddelerle oluşan ve otolog plazma tarafından kısmen engellenebilen ekinositozun, kanın serum albümini ile inkübasyonu ile tamamen tersine çevrilebileceğı belirtilmiştir. Son zamanlarda, Reinhart ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, depolanmış kırmızı kan hücrelerinin %1'lik HSA içinde yıkanmasının, özellikle ekinositozu azalttığı gösterilmiştir. Bu şekil geri kazanımının, in vitro mikrovasküler perfüzyon üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğu, %1 albüminli solüsyonla yıkamanın, depolanan eritrositlerin kalitesini iyileştirmek ve böylece daha uzun süre depolanan kanın transfüzyonu ile ilişkili olumsuz klinik sonuçların ortaya çıkma olasılığını azaltmak için yeni bir yaklaşımı temsil edebileceğı belirtilmiştir (169). Benzer bulgu olarak, Song ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, insan serum albümininin eritrosit deformabilitesini arttırdığı belirtilmiştir (179). Bu çalışmalarda, albüminin eritrosit hücre zarı üzerindeki Band-3 proteininin iyon değişimini iyileştirerek deformabilitede iyileşme sağlayabileceğı üzerinde durulmuştur. Bahsedilen çalışmalarda kanın bekletilmesi ya da eritrositlerin dehidrate edilmesi sonrasında ortaya çıkmış eritrosit morfolojisi bozukluklarının albümin ile geri döndürölmüş olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışma sonuçlarımız karaciğer nakli geçiren hastalarda eritrosit deformabilitesinin albümin uygulaması öncesi veya sonrası sağlıklı bireylerde görölen düzeylerde olduğunu göstermiştir. Bu durum alınan kan örneklerindeki eritrositlerin, hali hazırda morfolojik patolojilere sahip olmaması ve bu nedenle doğal sınırlardaki deformabilite kabiliyeti üzerine albüminin etkisinin bulunmaması olabilir.

Çalışmamızda eritrosit agregasyonu değerlendirildiğinde, albümin infüzyonundan önce ve albümin verildikten 15 dakika sonraki agregasyon indeksi

ortalamaları arasında fark bulunmadı. Ancak, albümin replasmanından 90 dakika sonra, albümin verilmeden önceki ve infüzyondan 15 dakika sonraki değerlere kıyasla istatistiksel olarak önemli azalma olduğu gösterildi. Önceki çalışmalar, albuminin eritrosit agregasyonundaki rolü ile ilgili bulgularında büyük farklılıklar içermektedir. Bu tutarsızlıklar, çeşitli plazma proteinleri arasındaki etkileşimleri hesaba katmamaktan kaynaklanabilir. Ben-Ami ve ark, plazma albümin konsantrasyonu ile eritrosit agregasyonu arasında, in vivo ve in vitro ortamlarda, negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir (180). Yazarlar hem fibrinojen hem de Ig'lerin yüksek konsantrasyonda olduğu ortamlarda, albüminin eritrosit agregasyonunun tetikleyicisi olarak önemli bir rol oynadığını öne sürmüştür. Elde edilen sonuçlar ışığında, plazma proteinleri tarafından yönlendirilen bir eritrosit agregasyon modelinin varlığı ve mekanizmanın anlaşılabilmesi için proteinler ve eritrositler arasındaki etkileşimlerin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (180). Bu konuda olası 2 mekanizma üzerinde durulmaktadır. İlki, fibrinojen moleküllerinin eritrositler arasına girerek agregasyonu şiddetlendirmesi üzerine kurgulanmış olan 'Fibrinojen Teorisi', ikincisi ise fibrinojenin eritrosit yüzey yüklerinde değişikliğe neden olarak agregasyon davranışını etkileyebileceğini ön gören hipotezdir. Çalışmamıza alınan hastaların preoperatif fibrinojen düzeyi ortalaması $220 \pm 13,5$ mg/dL, albümin düzeyleri ortalaması $3,19 \pm 0,12$ g/dl bulunmuştur. Bu değerler A.Ü.T.F. merkez laboratuvarının fibrinojen düzeyi için normal olarak bildirdiği 180-350 mg/dl aralığı içerisinde ve albümin testi için bildirilen 3.4 - 4.8 mg/dl aralığından hafif düşüktür. Eritrosit agregasyonunun en önemli belirleyicileri arasında sayılan fibrinojen ve albümin düzeylerinin bizim çalışma grubumuzda normale yakın bulunması, deney sırasında yapılan agregasyon ölçümlerinin de sağlıklı bireylerdekine benzer sonuçlar vermesine neden olmuş olabilir. Eritrosit agregasyonunun fibrinojen düzeyinin sabit olduğu durumda, albümin infüzyonu sonrası 15. ve 90. dakikalarda yapılan ölçümlerde azalma eğilimi göstermesi ve bu azalmanın infüzyondan 90 dakika sonra istatistiksel olarak önemli düzeylere ulaşması, albüminin dolaşımdaki eritrositlerin agregasyonunu baskıladığını düşündürmektedir. Eritrosit agregasyonunun azalması, karaciğer nakli geçiren hastalarda muhtemel trombotik süreçleri engellemesi ve anastomoz başarısını arttırması açılarından kritik öneme sahip olabilir. Çalışmaya alınan

hastaların IgG ortalaması $1528 \pm 193,5$ mg/dl (normal değerler: 700-1600 mg/dl) bulundu. Ig molekülü potansiyel olarak eritrosit agregasyonunu etkileyebilir. Bizim çalışma grubumuzda IgG düzeyleri normal sınırlarda olduğundan eritrosit agregasyonunun etkilenmediği düşünülmüştür.

Çalışmamızda diğer bir hemoreolojik parametre olan tam kan viskozitesi, hem 20 rpm hem de 50 rpm’de değerlendirildi. 20 rpm’de tam kan viskozitesi ortalaması, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra albümin replasmanından önceki ortalamaya kıyasla istatistiksel olarak önemli düşme gösterdi. Replasmandan 15 ve 90 dakika sonraki viskozite ortalamaları arasında fark bulunmadı. 50 rpm’deki tam kan viskozitesi incelendiği zaman ise, albümin replasmanı sonrası tam kan viskozitesinin zaman içerisinde azalma eğilimi içerisinde olduğu ve bu azalmanın 90. dakikada alınan kan örneklerinde istatistiksel olarak önemli hale geldiği gözlemlendi. Joles ve ark. tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, analbuminemik hipervisköz bir duruma benzediği, analbuminamik sıçanlarda, test edilen tüm kesme hızlarında hem tam kan viskozitesi hem de plazma viskozitesinin arttığı bildirilmiştir (170). Aynı çalışmada, nefrotik sendrom gibi hipoalbuminamik koşullar altında, koroner ateroskleroz ve tromboz için artmış riskin, kısmen reolojik özelliklerdeki değişikliklerden kaynaklanabileceği belirtilmiş, albüminin tam kan ve plazma viskozitesi üzerindeki önemi vurgulanmıştır (170). Bizim çalışmamızda, replasman öncesi plazma albümin düzeyleri normale yakın sınırlarda olmasına rağmen, albümin infüzyonunun kan viskozitesini azaltıcı etki göstermesi, daha önce bildirilmemiş ve karaciğer nakli uygulanan hastalarda hemoreolojik tedavi seçeneklerine yeni bir pencere açabilecek öneme sahip bir bulgudur. Dolaşıma albümin molekülleri verilmesine rağmen tam kan viskozitesinde artış yerine azalma gözlemlenmiş olması, molekülün onkotik basınç oluşturuca etkisiyle intervasküler alana sıvı şiftini arttırması ve çalışmamızda da gösterildiği üzere eritrosit agregasyonunda azalma yaratması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda tam kan viskozitesine ek olarak, kanın şekilli elemanlarının viskozite üzerindeki olası etkilerinin (örn; eritrosit agregasyonu) dışlanarak plazma proteinlerinin ve özellikle albüminin etkisini belirginleştirmek için, plazma viskozitesi hem 20 rpm, hem de 50 rpm hızlarında değerlendirildi. 20 rpm’de

plazma viskozitesi ortalaması, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra, replasman öncesine kıyasla istatistiksel olarak önemli düşme gösterdi. Replasmandan 15 ve 90 dakika sonra alınan örneklerden ölçülen viskozite ortalamaları arasında fark bulunmadı. 50 rpm'deki plazma viskozitesi incelendiği zaman ise; albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonra, replasman öncesine kıyasla azalma eğilimi olduğu görüldü, ancak azalma istatistiksel olarak önemli değildi. Plazma viskozitesi ölçüm sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde bulguların kan viskozitesi ile uyumlu olduğu gösterildi. Bu durum, viskozitedeki değişikliklerin yalnızca eritrosit agregasyonunun azalmasından dolayı değil aynı zamanda uygulanan albüminin onkotik etkisinden de kaynaklandığını desteklemektedir. Karaciğer sirozu olan hastalarda plazma viskozitesi, mikrosirkülasyon yoluyla kapiller kan akışının önemli bir belirleyicisidir ve bozukluklar potansiyel olarak önemli klinik sekillere neden olabilir (181). Sirozun farklı evrelerinde plazma viskozitesi değerlerindeki değişiklikleri araştırmak ve plazma viskozitesindeki değişikliklerin CHILD ve MELD skoru ile ilişkisini veya herhangi bir prognostik önemi olup olmadığını belirlemek amacı ile Göktürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 92 siroz hastası ve 28 sağlıklı gönüllü incelenmiştir. Plazma viskozitesinin CHILD skorlarında ilerleme ile azaldığı, MELD skoru ile plazma viskozitesi arasında benzer bir değişiklik olduğu görülmüştür (181). Kontrol grubunda total protein, albümin ve plazma viskozitesi arasında pozitif korelasyon olduğu, ancak sirotik hastalarda benzer bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (181). Bu çalışmada, hepatik ensefalopati öyküsü (92 hastanın 30'u), bağımsız olarak azalmış plazma viskozitesi ile ilişkili bulunmuştur (181). CHILD ve MELD skorlarının biyokimyasal ve hematolojik değerlere bakılmaksızın, plazma viskozitesi düzeyleri ile negatif korelasyon içinde olduğu gözlenmiş ve bu gözlemlerin sirotik hastalarda hemoreolojik değişikliklerin bir patofizyolojik sürecin nedeni veya sonucu olabileceği ve bu iki olasılığı birbirinden ayırt etmenin kolay olmayabileceği belirtilmiştir (181).

Çalışmamızda hastaların sistolik, diastolik, orta arter basınçları ve kalp tepe atım sayısının albümin replasmanına bağlı değişiklikleri değerlendirilmiştir. Sistolik kan basıncı değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin

replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastalar, albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı değerlerinin 90 mmHg altında ve üzerinde olmasına göre ikiye ayrıldı. Oluşan iki grupta albümin replasmanının sistolik kan basıncı üzerine etkisi tekrar analiz edildi. Bu analizin amacı, intravasküler hacim yetersizliği nedeni ile hipotansiyon bulgusu olan hastalarda albümin infüzyonunun kan basıncını iyileştirici etkinliği olup olmadığının anlaşılmasıydı. Albümin replasmanı öncesi sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında olan hastalara albümin replasmanı yapıldığında, albümin replasmanından sonraki 15. ve 90. dakikalardaki sistolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu sonuca göre, karaciğer nakli sonrası kan basıncı 90 mmHg üzerinde bulunan hastalarda albüminin sistolik kan basıncını arttırmadığı ancak, hipotansif hastalarda albümin replasmanının hemodinamik hedeflere ulaşılmasına yardımcı olabileceği belirlendi.

Sistolik kan basıncına benzer olarak orta arter basıncı değerlerinde de albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Sistolik kan basıncı analizinde olduğu gibi, albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı değerlerinin 70 mmHg altında ve üzerinde olmasına göre iki grup oluşturuldu. Albümin replasmanı öncesi orta arter basıncı 70 mmHg'nın altında olan hastalarda albümin replasmanından sonra 15.ve 90. dakikalardaki orta arter basıncı ortalamasında istatistiksel olarak önemli artış gözlemlendi. Sistolik kan basıncında albüminle ilişkili değişime benzer sonuçlar elde edilmesi, normotansif hastalarda albüminin kan basıncı üzerine anlamlı etkisi olmadığı halde, hipotansif hastalarda iyileştirici etki gösterdiği yönündeki görüşümüzü destekleyebilir. Song ve ark. tarafından sıçan hemorajik şok modelinde yapılan bir çalışmada, salin, %8 HSA, %25 HSA ve lineer veya dallı poli-etilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş HSA'nın resüsitatif etkinliği ve reperfüzyon hasarı üzerindeki etkisi araştırılmıştır (179). Bu çalışmada orta arter basıncı ve kan gazı değişkenleri ölçülmüş, resüsitasyonun eritrositler ve kan viskozitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için hemoreoloji analizi yapılmıştır. Sonuçlar, HSA'nın, resüsitasyon sonunda orta arter basıncı ve kan gazı değişkenlerini etkili bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir

(179). Hem %25 HSA, hem de PEG ile modifiye edilmiş HSA'nın resusitasyon sonrası akciğer hasarını büyük ölçüde azaltabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda hastaların diastolik kan basıncı ve nabız sayısı analizlerinde albümin replasmanı ile ilişkili farklılık gözlenmedi. Postoperatif ve Y.B'daki ilk günlerinde kaydedilen SVB değerleri, preoperatif SVB değerine göre düşük bulundu. Postoperatif ve Y.B 1. gün SVB değerleri arasında ise önemli bir fark bulunmadı. Hastaların preoperatif döneme göre SVB değerlerindeki bu düşüşün perioperatif kanama ve sıvı kaybına bağlı olduğu düşünüldü. Postoperatif dönemde sıvı yüklenmesine bağlı komplikasyonların engellenmesi için 'restriktif sıvı tedavisi' uygulanması nedeni ile SVB değerinin 6-8 mmHg arasında tutulduğu ve bu değerler ile kan basıncı ve yeterli doku perfüzyon hedeflerine ulaşıldığı anlaşıldı. Albümin infüzyonu sonrası SVB değeri ortalaması bazal değerlere göre önemli değişiklik göstermedi.

Merkezimizde karaciğer nakli yapılan hastalara rutin olarak PICCO monitorizasyonu yapılmakta olup, çalışmaya alınan hastalarda PICCO ile elde edilen hemodinamik veriler de değerlendirilmiştir. Buna göre, cihazdan elde edilen CI, SVR, ESWL ve GEDI parametrelerinin albümin replasmanı ile ilişkisi değerlendirildi.

CI ortalamasında, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki değerler karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Hastalar kendi arasında albümin replasmanı öncesi CI değerlerinin 3 lt/dk'nın altında ve üzerinde olmasına göre iki gruba ayrılarak kalp debisi düşük olan hastalarda albüminin hemodinamik etkileri araştırıldı. Albümin replasmanı öncesi CI değeri 3 lt/dk'nın altında olan hastalarda, infüzyondan 15 ve 90 dakika sonraki değerlerde artış gözlemlendi, ancak bu artış istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Albümin replasmanı öncesi CI değeri 3 lt/dk'nın üzerinde olan hastalarda albümin replasmanının etkisi gözlenmedi. Hiçbir hastada sıvı yüklenmesine bağlı kalp yetersizliği bulgusu gözlenmedi. Karaciğer sirozlu hastalar yüklenmeye eğilimlidir, artmış kapiller geçirgenliğe ve gizli veya açık kardiyomiyopatiye sahip olabilirler. Albumin infüzyonunun sirotik hastalarda sıvı yüklenmesine neden olup olmadığı daha önce yeterince araştırılmamıştır (182). Literatürde albümin replasmanı ve CI arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar arasında Shastri ve ark. tarafından yapılan bildirinin

sonuçları dikkat çekicidir (182). Bu çalışmada 1 gr/kg albümin alan doksan dokuz karaciğer sirozlu hasta, aşırı yüklenme açısından değerlendirilmiş, albümin infüzyonu sırasında ve sonrasında klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik değişiklikler yakından izlenmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak standart albümin infüzyonu alan karaciğer sirozlu hastaların yaklaşık üçte birinde, özellikle yüksek VKİ ve karaciğer hastalığının şiddeti daha düşük olanlarda, sıvı yüklenmesi geliştiği, albümin infüzyonundan sonra CO'un arttığı ve başlangıçtaki diyastolik disfonksiyonun sıvı yüklenmesi veya CO değişiklikleri üzerinde çok az etkisi olduğu belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada, hastalarda albümin infüzyonundan sonra CI değerindeki artma eğiliminin istatistiksel olarak önemli bulunmaması veri sayısının yetersizliğine bağlı olabilir (Teknik sıkıntılar ve malzeme yetersizliği nedeni ile toplam 9 hastada PICCO monitörizasyonu uygulanabilmiştir). Ayrıca, bu hastalarda özellikle intraoperatif süreçte, sıvı ve kan kaybı gibi CO azalmasına sebep olabilecek faktörler ve hemodinamik ölçümler esnasında hali hazırda kullanılmakta olan vazoaktif/inotrop ilaçlar sağlıklı sonuçlar elde edilmesini engellemiş olabilir.

Albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki SVR değerleri karşılaştırıldığında bu değerler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Chatpun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, albümine konjüge edilmiş PEG, dekstran 70 ile karşılaştırıldığında kalp debisini, atım hacmini arttırmış ve SVR'i azaltmıştır. PEG-HSA ile seyreltilmiş kan infüzyonunun kasılma işlevini iyileştirdiği ve birim hacim başına tüketilen enerjiyi dekstran 70'e kıyasla düşürdüğü vurgulanmıştır (183). Karaciğer nakli yapılan hastalarda SVR, damar düz kası üzerine etkili endojen maddelere (epinefrin, endotelin, NO vb.) ek olarak, perioperatif dönemde uygulanan vazoaktif ilaçlar tarafından belirlenir. Hastalarımıza operasyonun başlangıcından itibaren, intraoperatif süre boyunca ve postoperatif Y.B takibinde PICCO ile ölçülen SVR değeri kılavuzluğunda vazoaktif ilaçlar verildiği için, SVR açısından albumin replasmanı ile ilişkili herhangi bir değişiklik gözlenmemiş olabilir. Ayrıca, yukarıda CI'in tartışılması kısmında da belirtildiği gibi, PICCO monitorizasyonu yapılan hasta sayısının az olması sonucu etkileyebilir.

Çalışmamızda, PICCO ile değerlendirilen ESWL ve GEDI değerlerinde, albümin replasmanı öncesi, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki değerler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Transpulmoner termodilüsyon tekniği, kardiyak ön yükün (GEDİ) belirlenmesine ve pulmoner ödemin (ESWL) ölçülmesine izin verir. Kritik hastalarda akciğer ödemi sık rastlanan bir bulgudur; bununla birlikte, altta yatan patofizyoloji, yani ödemin hidrostatik (kardiyak) veya geçirgenliğe bağlı (kardiyak olmayan) olması genellikle net değildir. Yagi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, artmış ESWL için risk faktörlerini tanımlamak amacıyla ozmolarite, onkotik basınç, hemodinamik parametreler ve serum parametreleri analiz edilmiştir (184). Bir YBÜ’nde retrospektif olarak yapılan, 42 kritik hastanın dahil edildiği bu çalışmada GEDI, serum albümini ve serum ozmolaritesi, ESWL artışında önemli belirleyiciler olarak bulunmuştur. Hipervolemi, hipoalbüminemi ve yüksek plazma ozmolaritesinin artmış ESWL ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların bazal albümin değerlerinin normal sınırlara yakın olması, restriktif sıvı tedavisi uygulanması, endotel disfonksiyonu ya da hiperinflamasyona bağlı distribütif şok tablosunda bulunmamaları nedenleri ile albümin replasmanı sonrası ESWL değerlerinde akut gelişen farklılık gözlenememiş olabilir.

Benzer şekilde, çalışmamızdaki hastaların hiçbirinin şok durumunda olmaması, hipoksiye bağlı kalp yetersizliği bulunmaması gibi sebeplerle GEDI açısından albümin replasmanı sonrası farklılık görülmemiş olabilir. Ayrıca tüm bunlara ek olarak, PICCO verilerinin, teknik aksaklıklar nedeniyle her hastada intraoperatif ve YB sürecinde rutin ve düzenli olarak takip edilememiş olması da bu durumu açıklayabilir. Bu açıdan bakıldığında, karaciğer nakli yapılan hastalarda GEDI ve albümin arasındaki ilişki açısından fikir yürütmek için daha fazla hastada çalışma yapılması gerekebilir. Umgelter ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ileri evre sirozlu ve böbrek yetersizliği olan hastalarda hiperonkotik albümin çözeltisi ile plazma genişlemesinin etkileri ve hacim yanıtının tahmin edilmesinde statik hemodinamik parametrelerin rolü araştırılmıştır (185). Hastalar transpulmoner termodilüsyon tekniği kullanılarak incelenmiş, 2 adet 200 ml %20 albüminin infüzyonundan önce ve sonra eşleştirilmiş SVB, orta arter basıncı, SVRI, CI, GEDI ölçümleri gibi standart hemodinamik parametreler kaydedilmiştir. 50

hastanın dahil edildiği bu çalışmanın sonucunda, daha önceki çalışmaların aksine, ileri sirozlu hastaların önemli bir kısmında albümin infüzyonundan sonra santral kan hacmi ve CI'da önemli bir artış gözlemlenmiştir (185). GEDI, SVB'den daha iyi bir ön yük göstergesi olarak davranmış, ancak her iki parametre de sıvı duyarlılığını kabul edilebilir bir doğrulukla tahmin edememiştir (185). Albümin infüzyonundan sonra orta arter basıncında anlamlı bir değişiklik olmamış, ancak SVR'de önemli düşüşler olduğu gösterilmiştir (185).

Çalışmamızda hastaların kan gazı değişkenleri incelendiğinde, pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃ düzeyi, BE, SatO₂ değerlerinde, albümin replasmanından önce, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Song ve ark. tarafından hemorajik şok modelinde yapılan çalışmada PEG-HSA solüsyonunun, resüsitasyon sonunda orta arter basıncı ve kan gazı değişkenlerini iyileştirebileceği gösterilmiştir (179). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışma hemorajik şok modelinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların şok durumunda olmaması kan gazı değerlerinde albümine bağlı değişiklik oluşmamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda kan gazında ölçülen hemoglobin ve hematokrit verileri incelendiği zaman, albümin replasmanından 15 dakika sonra, replasman yapılmadan önceki değerlerine kıyasla azalma eğilimi tespit edildi. Albümin replasmanından 90 dakika sonraki hemoglobin ve hematokrit ortalamaları, replasman öncesine kıyasla istatistiksel olarak önemli azalma gösterdi. Replasmandan 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar arasında fark bulunmadı. Hemoglobin ve hematokrit ortalamalarında azalma, öncelikle albüminin ekstrasvasküler alandaki sıvıyı intravasküler alana çekmesine bağlı dilüsyon nedeniyle gözlenmiş olabilir. Ayrıca, intraoperatif ölçümlerde, albümin replasmanı genellikle disseksiyona başlandığı dönemde yapıldığından hemoglobin düşüşü kan kaybı ile açıklanabilir. Hasselgren ve ark.'nın çalışması, albüminin intravasküler alanda sıvı tutucu etkisiyle ilgili açıklayıcı olabilir (186). Bu non-randomize klinik çalışmada, majör açık batın ameliyatından sonraki ilk gün, 15 hastaya ve 15 bilinçli gönüllüye 30 dakika boyunca sabit hızda 3 mL/kg %20 albümin infüzyonu verilmiş, 5 saat boyunca kan ve idrar örnekleri toplanmış ve uygulanan albümin moleküllerinin yarılanmalarını ve indüklenen plazma hacim genişlemesini tahmin

etmek için kütle dengesi hesaplamaları kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, infüzyon zamanının iki katı olan uzun süreli plazma hacmi genişlemesine (yarı ömür 7-10 saat) neden olduğu, postoperatif hastalar ile genç sağlıklı gönüllüler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, cerrahi hastalarda endotel glikokaliks tabakasındaki dökülmenin hafif olduğu veya hiç olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak, %20 albüminin postoperatif ortamda etkili bir plazma hacim genişletici olarak kullanılabileceği düşüncesi belirtilmiştir. Çalışmada, albüminin plazma dilüsyonu ve hacim genişletici etkisi zamana göre grafiksel olarak gösterilmiştir. Buna göre her iki etki de ilk 1 saat içinde pik yaptıktan sonra yavaşça azalarak uzun bir süre devam etmektedir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz hemoglobin ve hematokrit verilerinin albümin infüzyonu ile olan ilişkisini açıklayabilir. Çalışmamızdaki hemoglobin ve hematokrit ortalamalarında kaydedilen zamana bağlı değişiklik, albümin infüzyonundan sonra 1. saatte plazma dilüsyonu ve hacim genişletici etkisinin pik yapmış olması sebebiyle gözlenmiş olabilir.

Çalışmamızda albümin öncesi ve albümin verildikten 15 dakika sonraki kan gazı laktat düzeyi ortalamaları arasında önemli fark bulunmadı. Ancak laktat düzeyi artma eğilimindeydi. Albümin replasmanından 90 dakika sonra, albümin verilmeden önceki ve albümin replasmanından 15 dakika sonraki değerlere kıyasla istatistiksel olarak önemli artma olduğu gösterildi. Karaciğer nakli yapılan hastalarda laktat sonuçlarındaki bu artışın kesin nedeninin tahmin edilmesi zor olmakla birlikte; albüminin onkotik basıncı arttırıcı, hacim genişletici ve plazma dilüsyonu yapıcı etkileri düşünüldüğünde, mikrovasküler alanda daha önce perfüze olmayan kapillerlerin açılmasına bağlı olarak, mikrodolaşımdaki laktatın sistemik dolaşıma katılması, laktat değerlerinde zaman içerisinde geçici yükselmeye neden olabilir. Ayrıca bu hastaların kan gazlarında pH, pCO₂, pO₂ değerlerinin normal düzeylerde olduğu dikkate alınır, laktat düzeyindeki bu artışın, metabolik artıkların sistemik dolaşıma katılmasına bağlı geliştiği daha akılcıdır. Çalışmalar laktat metabolizmasının karmaşıklığını ve hiperlaktatemiyi dikkatle yorumlama ihtiyacını vurgulamaya devam etmektedir. Laktat metabolizması daha önce birçok hastalıkta ve birçok çalışmada ele alınmıştır. Bakker ve ark. derlemelerinde, sepsisdeki anormal metabolizma ve laktat klerensinin azalması koşullarında,

mikrodolaşım perfüzyonunun restorasyonunun laktat seviyelerinde artış ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (187). Özellikle septik şok koşullarında, mikrodolaşımdaki perfüzyonun düzeltilmesini takiben, laktat seviyelerinin doku hipoksisinin varlığını belirlemek için kullanılmasının uygun olmayabileceğı belirtilmiştir (187). Bakker ve ark. tarafından yapılan bu yorum, bizim çalışmamızda laktatla ilgili bulgularımızı desteklemektedir. Yine Kiyatkin ve Bakker tarafından yapılan başka bir derlemede, özellikle şokun ilk hipovolemik fazından sonra, laktat eğilimleri ile kan basıncı gibi statik hemodinamik ölçümler arasında kısıtlı uyum olduğu, erken dönemde, laktat kılavuzlu resüsitasyonun etkili olduğu ve muhtemelen hemodinamik kılavuzlu resüsitasyondan daha üstün olduğu belirtilmiştir (188). Karaciğer nakli yapılan hastalarda, özellikle diseksiyon ve anhepatik fazda gözlenebilecek doku hipoksemisi nedeniyle, laktat artışı sık gözlenen bulgudur. Laktat düzeyinin perfüzyon başladıktan sonra bir süre daha artış göstermesi ve takiben düşmesi doku düzeyinde birikmiş olan laktatın sistemik dolaşıma katılması ile açıklanabilir.

Preoperatif, postoperatif ve yoğun bakımdaki ilk gün hemoglobin ve hematokrit değerleri karşılaştırıldığında, hem postoperatif hem Y.B ilk günlerindeki ortalamalar, preoperatif değerlerine kıyasla düşüktü. Bu bulgu, Y.B takip protokolüne göre kan transfüzyon eşiğinin 7 gr/dl hemoglobin konsantrasyonu olması ve hastalarda tromboz riski yüzünden kan ve kan ürünlerinin dikkatli kullanılıyor olmasıyla açıklanabilir.

Preoperatif, postoperatif ve Y.B'da ilk gün platelet değerleri karşılaştırıldığında önemli fark bulunmadı, ancak azalma eğiliminde olduğu görüldü. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, hem kanamaya bağılı olarak platelet tüketimine, hem de bu hastalarda kullanılan immünsupresif ajanların kemik iliğı depresyonu etkisine bağlanabilir. Takahashi ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir review çalışmasında, geçici trombositopeninin karaciğer nakli sonrası yaygın bir olgu olduğu, platelet sayısının azaldığı, postoperatif 3-5. günlerde ortalama %60 azalma sonrası en düşük seviyeye ulaştığı ve nakilden yaklaşık iki hafta sonra preoperatif seviyelere çıktığı bildirilmiştir (189). Varsayılan mekanizmalar arasında hemodilüsyon, azalmış platelet üretimi, artmış

sekestrasyon, ilaçlar, enfeksiyonlar, tromboz veya bu işlemlerin kombinasyonunun bulunduğu, ancak kesin mekanizmaların belirsizliğini koruduğu belirtilmiştir (189).

Hastaların albümin değerleri, preoperatif, postoperatif ve Y.B'daki ilk günleri karşılaştırıldığında önemli fark bulunmadı. Karaciğer sirozu olmalarına rağmen nakil öncesi ve sonrası fark olmaması, hastalara preoperatif dönemde klinik bulgulara göre, intraoperatif ve postoperatif süreçte hemodinamik değerlendirme ve PICCO ile elde edilen parametreler kılavuzluğunda albümin replasmanı yapılarak, serum albümin konsantrasyonunun düşmesine izin verilmemiş olmasına bağlanabilir.

Fibrinojen değerlerinde, albümin replasmanından önce, albümin replasmanından 15 ve 90 dakika sonraki ortalamalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Fibrinojen düzeylerinin benzer olması, bu hastalarda elde ettiğimiz hemoreolojik sonuçların albümin ile ilişkilendirilebilmesini sağlayan en önemli faktör oldu. Çünkü fibrinojen de bir plazma proteindir ve düzeyleri hemoreoloji ve hemoreolojinin etkilediği bütün sistem ve mekanizmalar üzerinde etkili olacaktır. Eğer hastalarımızda çok farklı fibrinojen konsantrasyonları tespit edilseydi, plazma proteinleri arasındaki karmaşık etkileşimler sebebiyle albüminin hemoreoloji üzerindeki etkilerini incelemek ve bu etkiler konusunda yorum yapmak yanıltıcı olacaktı (180). Ben-Ami ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hem fibrinojen hem de Ig moleküllerinin yüksek konsantrasyonda olduğu durumlarda albüminin, eritrosit agregasyonunun indükleyicisi olarak önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (180). Bu çalışma, fibrinojen ve diğer plazma proteinlerinin hemoreoloji üzerindeki karmaşık etkisine dikkat çekmektedir.

INR ve aPTT değerlerinde, preoperatif, postoperatif ve Y.B'daki ilk gün ortalamaları karşılaştırıldığında, hem postoperatif hem de Y.B ilk günlerindeki değerinde önemli artış olduğu görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgu hem platelet sayısındaki azalmaya, hem de henüz yeni nakil olmuş hastalarda plazma protein düzeyinin düşük olmasına bağlanabilir. Dolayısıyla, bu hastalarda karaciğerde protein sentez fonksiyonlarının iyileşmesiyle birlikte INR ve aPTT düzeyinde daha geç dönemde düzelme görmeyi beklemek mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Platelet sayısı ve INR perioperatif dönemde hemostazda etkili anahtar faktörlerdir ve aynı zamanda karaciğer nakli sonrası tromboz gelişiminde kritik

önemi olan prognostik verilerdir (190). Bizim çalışmamızda, hastaların INR ve platelet değerleri yalnızca preoperatif, postoperatif ve Y.B 1. günlerinde değerlendirilmiştir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları ve prognoz açısından yeterli olabilecek veri toplanmamıştır. Ancak akut dönemdeki seyir ve albümin infüzyonuna bağlı değişiklikler belirlenmiş ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Postoperatif CRP değerinde, preoperatif değere kıyasla düşme eğilimi gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı. Y.B ilk gün CRP değerinde ise, hem preoperatif, hem de postoperatif değerlere kıyasla istatistiksel olarak önemli artış gözlemlendi. CRP ile ilgili elde edilen bu sonuç, hastalarda inflamasyon sürecinin şiddetli olmasına bağlanabilir. Çok yakın zamanda, Seller-Perez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ameliyat sonrası ilk günlerde ortotopik karaciğer nakli sonrası CRP davranışı ve bu proteinin şiddetli erken allogreft disfonksiyonunun bir belirteci olarak yararlılığı araştırılmıştır (191). Bu çalışmanın sonucunda, karaciğer naklinin CRP yüksekliğinin eşlik ettiği güçlü bir inflamatuvar uyarıcı olduğu, postoperatif ilk gün şiddetli bir artışın, kötü allogreft fonksiyonunun bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarımızda postoperatif CRP artışı tespit etmekle birlikte erken dönem rejeksiyon ya da mortalite ile karşılaşılmamıştır. Geç dönem prognoz ile ilgili veri toplanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların Y.B'a giriş ve çıkış günlerindeki SOFA skorları hesaplandı. Y.B'dan çıkış günündeki SOFA skoru, giriş gününe kıyasla azalma eğiliminde olmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Bu durum, hastaların 14 tanesinin canlı donörden nakil yapılan elektif vaka olması sebebiyle, giriş SOFA skorunun da nispeten düşük olmasına bağlandı. Dolayısıyla hastaların Y.B'a giriş SOFA skorları da düşük olduğu için, çıkış günündeki SOFA skorlarındaki azalma, beklenenden daha düşüktü.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yanları söz konusudur. Bunlardan ilki, hastalara intraoperatif dönemde uygulanan albumin infüzyon miktarının, her hastanın farklı miktarlara ihtiyacı olması nedeniyle değişken olmasıdır. Ölçümlerimiz, hastaya ilk yapılan albümin infüzyonu esnasında yapılmıştır. Sonuçlarımızı etkileyebilecek ikinci faktör, intraoperatif dönemde hastalarda gelişen sıvı ve kan kayıplarının ve hastalara yapılan kan ürünü replasmanlarının, hemoreoloji üzerindeki muhtemel

etkileri sebebiyle, yorum yapabilmeyi güçleştirmesidir. Üçüncüsü, bu hastalarda hemodinamik bulguları stabil düzeyde tutabilmek için, intraoperatif dönemde çoğunlukla vazoaktif ilaç kullanılmasıdır. Bu durumda albümin infüzyonunun hemodinamik bulgular üzerindeki etkisine yorum yapmak zorlaşmaktadır ve karmaşık bir değerlendirme gerektirebilir. Dördüncü faktör, bazı teknik aksaklıklar sebebiyle her hastada PICCO monitorizasyonu yapılamadığı için bazı hastaların verilerinde eksiklikler bulunmasıdır. Bu verilerle ilgili yorum yapabilmek için hasta sayısının artırılması gerekebilir. Beşinci olarak, hastalarımıza çoğunlukla canlı vericiden nakil yapılmış olmasına rağmen, kadavradan nakil yapılan hastalarımız da mevcuttur, dolayısıyla greft kaynağının farklı olması da hemoreolojik parametrelerin değerlendirilmesini etkileyebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza alınan hastalar CHILD A ve B grubundaydı. Nakil sebebi 9 hastada kriptojenik, 4 hastada alkole bağlı, 4 hastada viral etyolojiye dayalı karaciğer sirozuydu. Greft kaynağı 14 hastada canlı donör, 3 hastada kadavraydı. Hastaların preoperatif albümin düzeyleri normal aralıktaydı. Perioperatif gözlem sırasında hastalara ortalama $5,65 \pm 2,28$ flakon HSA infüzyonu yapıldı. Bu infüzyonlar öncesi ve sonrasında toplam 78 adet hemoreolojik analiz gerçekleştirildi. Çalışmamızın asıl amacı olan hemoreolojik verilerin analizi sonucunda, karaciğer nakli yapılan hastalarda uygulanan HSA replasmanının, eritrosit deformabilitesi üzerinde önemli fark yaratmadığını, ancak eritrosit agregasyonu, tam kan viskozitesi ve plazma viskozitesinde istatistiksel olarak önemli azalma yarattığını gördük. Eritrosit agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitelerindeki bu azalma, kanın akışkanlık özelliklerini iyileştirmekte olup greft perfüzyonu açısından daha uygun bir hemoreolojik ortam yaratabilir. Ayrıca hipotansif olan karaciğer nakil hastalarında HSA replasmanından sonra sistolik kan basıncı ve orta arter basınçlarında istatistiksel olarak önemli artış olduğunu bulduk. CI değeri 3 lt/dk'dan düşük olan hastalarda ise HSA replasmanından sonra istatistiksel olarak önemli olmayan artış eğilimi mevcuttu. Bu sonuca göre, HSA'nın normotansif hastalarda kan basıncını etkilemediği ancak, hipotansif hastalarda kan basıncını iyileştirici etkisi olabileceği düşünüldü.

Literatürde karaciğer nakli yapılan hastalarda hemoreolojik değişiklikleri ve HSA'nın hemoreoloji üzerine etkilerini inceleyen çalışma mevcut değildir. Çalışma sonuçlarımıza göre, kan reolojisine yönelik tedaviler geliştirilerek, karaciğer nakli yapılan hastalarda, daha iyi greft perfüzyonu ve hemodinamik yönetim sağlanabilir.

7. ÖZET

Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Perioperatif Hemoreolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Karaciğer nakli hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir. Karaciğer, pıhtılaşma faktörleri ve proteinlerin sentezinde oldukça önemlidir. Kronik karaciğer hastalığında, kanın bileşenlerinden lipid, proteinler ve hematolojik parametrelerin değiştiği bilinmektedir. Bu yüzden ağır karaciğer disfonksiyonunda, kan akışı anormallikleri de görülmektedir. Bu anormallikler; büyük damarlar ve mikrovasküler bölümlerdeki kanın akış özelliklerini belirlemektedir. Reoloji, bir sıvının akışkanlık özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. ‘Hemoreoloji’ kavramı, kanın akışkanlık özelliklerini kapsamaktadır. Günümüze kadar yapılan karaciğer nakli operasyonları sırası veya sonrasında eritrosit agregasyonu, deformabilitesi, kan ve plazma viskozitesi benzeri hemoreolojik parametreler incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı, karaciğer naklinde intraoperatif ve postoperatif dönemde kan akışkanlığını ve etkin doku perfüzyonunu etkileyebileceği varsayılan hemoreolojik özellikleri araştırmak, greft fonksiyonlarının ve hemodinamik değişkenlerin iyileştirilmesini sağlamak amacı ile uygulanan tedavilerin kan akışkanlığı üzerine etkilerini belirlemektir.

Çalışma, A.Ü.T.F Ameliyathane ve Anestezi Yoğun Bakım Klinikleri’nde Mart 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Karaciğer nakli yapılan 18 yaşından büyük 17 hasta dahil edildi. Çalışmadan önce hastalara ve yakınlarına bilgi verildi ve yazılı onam formu imzalatıldı. Çalışma, A.Ü.T.F. Klinik Araştırmaları Yerel Etik Kurulu’nun izni ile gerçekleştirildi. Hastalardan intraoperatif süreçte ve Y.B’a kabulünden sonraki ilk 2 günde albümin infüzyonu öncesi ve sonrasında kan örnekleri alındı. Alınan kanlar Fizyoloji laboratuvarına ulaştırıldı ve hemoreolojik parametreler (eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi, tam kan viskozitesi, plazma viskozitesi) çalışıldı. Hemodinamik veriler, kan gazı değişkenleri ve PICCO ile elde edilen veriler eş zamanlı olarak kaydedildi. Sonuçlar, ‘GraphPad prizm 5’ istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmamıza alınan hastalar CHILD A ve B grubundaydı. Nakil sebebi 9 hastada kriptojenik, 4 hastada alkole bağlı, 4 hastada viral karaciğer sirozuydu. Greft kaynağı 14 hastada canlı donör, 3 hastada kadavraydı. Hastaların preoperatif albümin düzeyleri normal aralıktaydı. Eritrosit deformabilitesinde HSA replasmanından sonra istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Eritrosit agregasyonunda, kan ve plazma viskozitelerinde HSA'dan sonra zamana bağlı belirginleşen azalma görüldü. Sistolik, diastolik, orta arter basınçları, nabız ve SVB değerlerinde, HSA'dan sonra önemli fark bulunmadı. Ancak HSA'dan önce sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın; orta arter basıncı 70 mmHg'nın altında olan hastalarda, HSA infüzyonu sonrası her iki parametrede de önemli artış gözlemlendi. Postoperatif ve YB ilk gün SVB değerleri, preoperatif değerine göre anlamlı düşük bulundu. CI, SVR, ESWL ve GEDI değerlerinde, HSA'dan sonra istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Ancak HSA'dan önce CI değeri 3 lt/dk'nın altında olan hastalarda, HSA'dan sonra CI değerlerinde artış eğilimi gözlemlendi. Kan gazında pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, BE, SatO₂ düzeylerinde, HSA'dan sonra istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Kan gazında hemoglobin ve hematokrit verilerinde, HSA'dan 15 dk sonra azalma eğilimi; 90 dk sonra ise istatistiksel olarak önemli azalma gözlemlendi. HSA'dan önce ve HSA'dan 15 dk sonra laktat düzeylerinde önemli fark bulunmazken, HSA'dan 90 dk sonra artış istatistiksel olarak önemli hale geldi. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde, postoperatif ve Y.B ilk günlerinde önemli azalma olduğu görüldü. Platelet değerleri azalma eğilimindeydi, preoperatif, postoperatif ve Y.B ilk gün değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Preoperatif, postoperatif ve Y.B ilk gün serum albümin değerleri benzerdi. Fibrinojen değerlerinde, HSA'dan önce ve sonraki ölçümlerde istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı. Postoperatif ve Y.B ilk gün INR değerinde, preoperatif değerine kıyasla önemli artış olduğu görüldü. Sonuç olarak; çalışmamızda karaciğer nakli yapılan hastalarda uygulanan HSA replasmanının, eritrosit deformabilitesi üzerinde önemli fark yaratmadığı, ancak eritrosit agregasyonu, tam kan viskozitesi ve plazma viskozitesinde önemli azalmaya neden olduğu görüldü. Eritrosit agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitelerindeki bu azalma, kanın akışkanlık özelliklerini iyileştirmekte olup, greft perfüzyonu açısından daha uygun bir hemoreolojik ortam yaratabilir. Ayrıca hipotansif olan

karaciğer nakil hastasında HSA replasmanından sonra sistolik kan basıncı, orta arter basınçları ve CI değerlerinde artış olduğu bulundu. Bu sonuca göre HSA'nın normotansif hastalarda kan basıncını etkilemediği ancak hipotansif hastalarda kan basıncını iyileştirici etkileri olabileceği düşünüldü. Literatürde karaciğer nakli yapılan hastalarda hemoreolojik değişiklikleri ve HSA'nın hemoreoloji üzerine etkilerini inceleyen çalışma mevcut değildir. Çalışma sonuçlarımıza göre, başta HSA olmak üzere karaciğer nakli sırasında kullanılabilecek hemoreolojik düzenleyici ajanların hemodinamik hedeflere ulaşılması ve mikrodolaşımın iyileştirilmesi açısından potansiyel oluşturabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Nakli, Hemoreoloji, Albümin

8. ABSTRACT

Assesment of Perioperative Hemorheological Parameters in Liver Transplant Patients

Liver transplant is a life-saving treatment method. The liver is very important in the synthesis of coagulation factors and proteins. In chronic liver disease, lipids and proteins which are components of blood, and hematological parameters, are known to change. Therefore, in severe liver dysfunction, blood flow abnormalities are also seen. These abnormalities determine the flow characteristics of blood in large vessels and microvascular sections. Rheology is the science that studies the fluidity properties of a liquid. The concept of 'hemorheology' covers the fluid properties of the blood. Hemorheological parameters such as erythrocyte aggregation, deformability, blood and plasma viscosity have not been investigated during or after liver transplantations. The aim of this study was to investigate the hemorheological properties altering blood fluidity and effective tissue perfusion at intraoperative and postoperative period for improving graft functions and to assume the influence of hemorheology and factors affecting blood rheology on the success of future liver transplantations.

The study was carried out between March 2019 and January 2020 at operating rooms and Intensive Care Clinics of Akdeniz University Faculty of Medicine. Seventeen patients older than 18 years who underwent liver transplantation were included. The study was carried out with the permission of Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Researches Local Ethics Committee. Blood samples were taken from the patients in the intraoperative period and in the first 2 days after their admission to intensive care unit, before and after albumin infusion. The blood samples were delivered to the Physiology Laboratory and hemorheological parameters (erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability, whole blood viscosity, plasma viscosity) were studied. Hemodynamic data, blood gas variables and data obtained with PICCO were recorded. The results were analyzed by using the 'GraphPad prizm 5' statistics program.

The patients included in our study were in CHILD A and B groups. The reasons for transplantation were cryptogenic (9 patients), alcohol-related (4 patients), and viral (4 patient) liver cirrhosis. The graft source was alive donors in 14 patients and cadaveric donors in 3 patients. Average preoperative albumin level of the patients was in the normal range. There was no statistically significant difference in erythrocyte deformability after HSA replacement. There were marked decreases in terms of erythrocyte aggregation, blood and plasma viscosities after HSA. No significant difference was found in systolic, diastolic, mean arterial pressures, pulse and SVB values after HSA. However, in patients with systolic blood pressure below 90 mmHg and mean arterial pressure below 70 mmHg before HSA, significant increases were observed in both parameters after HSA infusion. SVB values determined postoperatively and at first day of intensive care unit stay were significantly lower than preoperative value. There were no statistically significant differences in CI, SVR, ESWL and GEDI values after HSA. However, in patients with a CI value below 3 lt/min before HSA, there was an upward trend in CI values after HSA. No statistically significant difference was found in pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, BE, SatO₂ levels in blood gas analysis after HSA. The blood gas hemoglobin and hematocrit data showed a tendency to decrease 15 minutes after HSA, and a statistically significant decrease was observed after 90 minutes. There was no significant difference in lactate levels obtained from blood samples withdrawn before and 15 minutes after HSA however, the increase became statistically significant, 90 minutes after HSA. There was a significant decrease in hemoglobin and hematocrit values, at postoperative analysis and first day of intensive care unit stay. Platelet values tended to decrease but no statistically significant difference was found between preoperative, postoperative and intensive care first day values. Preoperative, postoperative and intensive care first day values of serum albumin were similar. No statistically significant difference was found in the fibrinogen values before and after HSA. Postoperative and intensive care INR values increased significantly compared to its preoperative value.

As a result, in our study, HSA replacement in patients undergoing liver transplantation did not make a significant difference on erythrocyte deformability, but it caused a significant decrease in erythrocyte aggregation, whole blood

viscosity and plasma viscosity. This reduction in erythrocyte aggregation, whole blood and plasma viscosities improves the fluidity properties of the blood and may create a more favorable hemorrhological condition for graft perfusion. In addition, it was found that there were increases in systolic blood pressure, mean arterial pressure and CI values after HSA replacement in liver transplant patients who were hypotensive. According to this result, it was thought that HSA did not affect blood pressure in normotensive patients, but it may have effects on improving blood pressure in hypotensive patients. In the literature, there are no studies examining hemorheological changes and the effects of HSA on hemorheology in patients undergoing liver transplantation. According to our study results, it was thought that hemorheological regulatory agents that can be used during liver transplantation, especially HSA, may create potential for achieving hemodynamic targets and improving microcirculation.

Key Words: Liver Transplantation, Hemorrheology, Albumin

9. KAYNAKLAR

- 1- Solak M. Hepatik Sistem Fizyolojisi. Keçik Y, ed. Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara 2012; 311-8.
- 2- Yılmaz S. Sağ Lob Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu: Teknik ve Özel Sorunlar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 2: 21-3.
- 3- Yaprak O, Yüzer Y, Tokat Y. Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda cerrahi teknikler. Polat C, editör. Hepatopankreatobiliyer Cerrahi. 1. Baskı. İstanbul. Nobel 2010; 237-44.
- 4- Jurgaitis J, Paškonis M, Pivoriūnas J, Martinaitytė L, Juška A, Jurgaitienė R, et al. The comparison of 2-dimensional with 3-dimensional hepatic visualization in the clinical hepatic anatomy education Medicina (Kaunas) 2008; 6: 44.
- 5- Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology a text and atlas. Third edition. Williams Wilkins 1995; 496-524.
- 6- Mızrak D, İdilman R. Karaciğer nakli: hasta seçimi, gelişen endikasyonlar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 2(1): 10-3.
- 7- Ayanoğlu HO, Ulukaya S, Yüzer Y, Tokat Y. Anesthetic Management and Complications in Living Donor Hepatectomy. Transplantation Proceedings 2003; 35: 2970-73.
- 8- Miller RD. Organ Transplantasyonu. Aydın D, çev. editörü. Miller Anestezi. 6. Baskı. İzmir Güven Kitabevi. İzmir 2010; 2231-83.
- 9- Mushlin PS, Gelman S. Anesthesia and the liver. Clinical Anesthesia 4th ed. Philadelphia: Williams, Wilkins 2001; 1067-101.
- 10- Morgan GE, Mikhail Jr MS, Michael JM. Clinical Anesthesiology 4th ed 2002; 708-22.
- 11- Pannen HJ. Hepatic blood flow during anesthesia and surgery. ESA Refresher Courses Germany 2000.
- 12- Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: Hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 1985; 249: G549.
- 13- Parks DA, Skinner KA, Gelman S, Maze M. Hepatic physiology. Anesthesia Miller RD 5th ed, 2000; 647-61.
- 14- Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi 2007; 58: 69-78.
- 15- Miller RD. Organ Transplantasyonu. Aydın D, çev. editörü. Miller Anestezi. 6. Baskı. İzmir Güven Kitabevi. İzmir 2010; 2231-83.

- 16- Hepatik Fizyoloji ve Anestezi Lange Klinik Anesteziyoloji Ç. Ed. Tulunay M, Cuhruk H. 773-88.
- 17- Böbrek Hastalığı Olanlarda Anestezi Lange Klinik Anesteziyoloji Ç. Ed Cuhruk H 653669.
- 18- Review Article Indications and Contraindications for Liver Transplantation International Journal of Hepatology 2011; Article ID 121862, 9
- 19- Yeğen B, Yüksekaya H, Öztekin O, Aydoğdu S, Yağcı RV. Sirozlu çocuklarda beslenme durumunun antropometrik ölçümlerle değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 102-10.
- 20- Keswani RN, Ahmed A, Keefe EB. Older age and liver transplantation: a review, Liver Transplantation 2004; 10(8): 957-67.
- 21- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. Hepatology 2002; 35(1): 105-9.
- 22- Saleh A, Alqahtani, Anne M. Adult liver transplantation in the US. Larson Current Opinion in Gastroenterology 2011; 27: 240-7.
- 23- Miller. Miller's Anesthesia, 6th edition; 2004; 4940-90.
- 24- Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. Anesthesiology Clin N Am 2004; 22: 687-711.
- 25- Keçik Y. Temel Anestezi, 2012; 723-30.
- 26- Findlay JY. Anesthesia for Liver Transplantation. In: Anesthesiology Review, Faust RJ, Cucchiara RF, Rose SH, Spackman TN, Wedel DJ, Wass CT; 525-6.
- 27- Niemann CU, Eilers H. Abdominal organ transplantation. Minerva Anesthesiol 2010; 76: 266-75.
- 28- Aniskevich S, Shine TS, Feinglass NG, Stapelfeldt WH. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction during liver transplantation: the role of transesophageal echocardiography Cardiothorac Vasc Anesth 2007; 21: 577-80.
- 29- Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transpl 2000; 6: 443-50.
- 30- Ozier Y, Klinck JR. Anesthetic management of hepatic transplantation. Curr Opin Anesthesiol 2008; 21: 391-400.
- 31- Gines P, Guevara M, Perez-Villa F. Management of hepatorenal syndrome: another piece of the puzzle. Hepatology 2004; 40(1); 16-8.

- 32- Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40 (1): 55-64
- 33- Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation. Part II Liver Transpl 2009; 10 (10 Suppl 2) S54-8
- 34- Liver Transplantation - Basic Issues Edited by Prof. Hesham Abdeldayem ISBN 978-95351-0016-4 Hard cover, 418 pages. February 2012.
- 35- Perilli V, Aceto P, Sacco T, Modesti C, Ciocchetti P, Vitale F, et al. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(15): 3172-7. Review.
- 36- Arnal D, Garutti I, Perez-Pena J, Olmedilla L, Tzenkov IG. Radial to femoral arterial blood pressure differences during liver transplantation. *Anaesthesia* 2005; 60: 766–71.
- 37- Henriksen JH, Bendtsen F, Sorensen TIA, Stadeager C, Ring-Larsen H. Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1506–13. ISSN: 0016-5085
- 38- Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 837-42.
- 39- Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187: 398-402. [Özet]
- 40- Mueller AR, Platz KP, Krause P, Kahl A, Rayes N, Glanemann M, et al. Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation. *Transpl Int* 2000;13 (Suppl 1): 158-61. [Özet]
- 41- Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 438-41. [Özet]
- 42- Peterfreund RA, Allain RM. Liver Transplantation. In: Yao&Artusio's Anesthesiology problem-oriented patient management. 5th ed, Yao FSF. Lippincott Williams & Wilkins 2003; 485-509.
- 43- Burtenshaw AJ, Isaac JL. The role of trans-oesophageal echocardiography for perioperative cardiovascular monitoring during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1577–83.
- 44- Burger-Klepp U, Karatosic R, Thum M, Schwarzer R, Fuhrmann V, Hetz H, et al. Transesophageal echocardiography during orthotopic liver transplantation in patients with esophagoastric varices *Transplantation* 2012; 94(2): 192-6.

- 45- Çelik JB. Anesthetic management for liver transplantation. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2009; 2(2): 25-38.
- 46- Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia Care for Liver Transplantation Transplantation Reviews 2011; 25: 36-43.
- 47- Lukanovic NP. Hot topics in liver anesthesia. Transplant Proc 2008; 40(4): 1187-9.
- 48- Kanbak M, Karagos AH, Erdem N. Renal safety and extrahepatic defluoridation of sevoflurane in hepatic transplantations. Transplant Proc 2007; 39: 1544.
- 49- Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. Br J Anaesth 2005; 95: 643-7.
- 50- Chibber A, Dziak J, Kolano J, Norton JR, Lustik S. Anesthesia care for adult live donor hepatectomy: our experiences with 100 cases. Liver Transpl 2007; 13: 537-42.
- 51- Schumann R. Intraoperative Resource Utilization in Anesthesia for Liver Transplantation in the United States: A Survey. Pediatric Anesthesia Society for Pediatric Anesthesia Section Editor William J Greeley. Anesth Analg 2003; 97: 21–8.
- 52- De Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HGD, Slooff MJ, Porte RJ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and techniques. Dig Surg 2005; 22: 265-75.
- 53- Vater Y, Levy A, Martay K, Hunter C, Weinbroum AA. Adjuvant drugs for end-phase liver failure and transplantation. Med Sci Monit 2004; 10: RA 77-88.
- 54- Scott VL, De Wolf AM, Kang Y, Altura BT, Virji MA, Cook DR, Altura BM. Ionized hypomagnesemia in patients undergoing orthotopic liver transplantation: a complication of citrate intoxication. Liver Transpl Surg 1996; 2(5):343-7.
- 55- Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S, et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg 1984; 200: 524-34.
- 56- Chari RS, Gan TJ, Robertson KM, Bass K, Camargo CA Jr, Greig PD, Clavien PA. Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation: routine or relective use? J Am Coll Surg 1998; 186: 683-90.
- 57- Grande L, Rimola A, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Taura P, et al. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomised, controlled trial. Hepatology 1996; 23: 1418-42.
- 58- Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome Pathophysiology and management. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1066-79.

- 59- Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion Syndrome During Liver Transplantation for Cirrhosis: Outcome and Predictors. *Liver Transplantation* 2009; 15: 522-9.
- 60- Nanashima A, Pillay P, Crawford M, Nakasuji M, Verran DJ, Painter D. Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: the experience of an Australian liver transplantation center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 557-63.
- 61- Moreno C, Sabate A, Figueras J, Camprubi I, Dalmau A, Fabregat J, et al. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transpl* 2006; 12: 1607-14.
- 62- Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AI, Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007; 41: 277-93.
- 63- Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 54-5. ISSN: 0041-1345.
- 64- Ramsay MAE, Swygert TG. Anaesthesia for hepatic trauma, hepatic resection and liver transplantation. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 1992; 6 (4): 863-94. ISSN: 0950-3501.
- 65- Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD008258. ISSN: 1469-493.
- 66- Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2007; 7: 185-94. ISSN: 1600-6135.
- 67- Gologorsky E, De Wolf AM, Scott V, Aggarwal S, Dishart M, Kang Y. Intracardiac thrombus formation and pulmonary thromboembolism immediately after graft reperfusion in 7 patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 783-9. ISSN: 1527-6473.
- 68- Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 117-23. ISSN: 1527-6473.
- 69- Glanemann M, Busch T, Neuhaus P, Kaisers U. Fast-tracking in liver transplantation. Immediate postoperative tracheal extubation: Feasibility and clinical impact. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 187-91 ISSN: 1424-7860.
- 70- Biancofiore G, Critchley LAH, Lee A, Bindi L, Bisà M, Esposito M, et al. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in

- cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anesth* 2009; 102: 47–54. ISSN: 0007-0912.
- 71- Jullien T, Valtier B, Hongnat Jm Dubourg O, Bourdarias JP, Jardin F. Incidence of tricuspid regurgitation and venacaval backward flow in mechanical ventilated patients. A color Doppler and contrast echocardiographic study. *Chest* 1995; 9: 301-6 ISSN: 0012-3692.
 - 72- Mandell MS, Stoner TJ, Barnett R, Shaked A, Bellamy M, Biancofiore G, et al. A multicenter evaluation of safety of early extubation in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007; 13 (11): 1557-63 ISSN: 1527-6465.
 - 73- Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S. Reduced use of intensive care after liver transplantation: Patient attributes that determine early transfer to surgical wards. *Liver Transpl* 2002; 8: 682-7 ISSN: 1527-6465.
 - 74- Merrill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969; 49: 863-88.
 - 75- Kensey KR. The mechanistic relationship between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Current Medical Research and Opinion* 2003; 19(7): 587-596.
 - 76- Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
 - 77- Nurnberger J, Miller M JR, Bowman E, Sullivan J, Brittain H, Lawrence D, York C. Erythrocyte membrane structure in bipolar affective disorder: a non-replication. *Journal of Affective Disorders* 1993; 28: 91-94.
 - 78- Blaha M, Rencova E, Blaha V, Maly R, Blazek M, Studnicka J, et al. The importance of the rheological parameters in the therapy of microcirculatory disorders. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2009; 42: 37-46.
 - 79- Ganong WF, Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong Tıbbi Fizyoloji (23. bs) (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Çev.). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi 2011.
 - 80- Stuart J, Kenny MW. Blood rheology. *J Clin Pathol* 1980; 33: 417-29.
 - 81- Jung F, Pindur G, Kiesewetter H. Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: Results of the Aachen study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1992; 12: 557-71.
 - 82- Lowe GDO, Pearson TC, Stuart J, Thomas DJ, Walker CHM. *Clinical Blood Rheology, Volume I*, Boca Raton-Florida: CRC Press, 1988; 1-85.
 - 83- Platt HA, Chuba JV, Kaplan HS. Initial studies on the temperature-viscosity relationship of human plasma and serum. *Biorheology* 1978; 15: 29-35.

- 84- Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, Connes P, Cooke BM, Forconi S, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2010; 42: 75-97.
- 85- Andral G. *Essai D'hématologie Pathologique*. Paris. Masson et Cib Libraires, Place de l'école-de-medecine 1. 1843.
- 86- Lowe GDO, Jaap AJ, Forbes CD. Relation of atrial fibrillation and high haematocrit to mortality in acute stroke. *The Lancet* 1983; 321: 784-6.
- 87- Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: Regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Seminars in Hematology* 1983; 30: 171-92.
- 88- Yawata Y. *Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model*. Weinheim: Wiley-Vch Verlag, 2003.
- 89- Mohandas N, Morrow JS. Plasma membrane Dynamics and organization, in: *Hematology: Basic Principles and Practice* (Hoffman R, Benz EJ, Jr Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave, P. Eds.), Churchill Livingstone, New York 2000; 40-8.
- 90- Kunt T, Schneider S, Pfützner A, Goitum K, Engelbach M, Schauf B, Beyer J, Forst T. The effect of human proinsulin C-peptide on erythrocyte deformability in patients with Type I diabetes mellitus *Diabetologia* 1999; 42: 465-71.
- 91- Suzuki Y, Nakajima T, Shiga T, Maeda N. Influence of 2,3-diphosphoglycerate on the deformability of human erythrocytes. *Biochimica Biophysica Acta* 1990; 1029: 85-90.
- 92- Powell RJ, Machiedo GW, Rush BFJ, Dikdan G. Oxygen free radicals: effect on red cell deformability in sepsis. *Critical Care Medicine* 1991; 19: 732-5.
- 93- Palinski W, Torsellini A, Doni L. Influence of Trombosit Activation on Erythrocyte Deformability. *Thrombosis and Haemostasis* 1983; 49(2): 84-6.
- 94- Hellem AJ. The adhesiveness of human blood trombosit in vitro. *Scandinavian Journal of Clinical Lab Investigation* 1960; 12(51): 1117.
- 95- Kannel WB, Gordon T, Wolf PA, McNamara P. Hemoglobin and the Risk of Cerebral Infarction: The Framingham Study *Stroke* 1972; 3: 409-20.
- 96- Rampling MW, Pearson MJ. Enzymatic degradation of red blood cell surface and its effect on rouleaux formation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1994; 14: 531-8.
- 97- Hadengue AL, Del-Pino M, Simon A, Levenson J. Erythrocyte Disaggregation Shear Stress, Sialic Acid, and Cell Aging in Humans. *Hypertension* 1998; 32: 324-30.

- 98- Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Izumi Y, Takahashi T. Chronic hemorheological effects of the calcium antagonist nilvadipine in essential hypertension. *Arzneimittel - Forschung /Drug Research* 1997; 47: 900-4.
- 99- Chien S, Usami S, Bertles JF. Abnormal Rheology of Oxygenated Blood in Sickle Cell Anemia. *The Journal of Clinical Investigation* 1970; 49: 623-34.
- 100- Omoti CE, Omuemu CE, Olu-Eddo AN. The rheological profile of chronic liver disease patients in Nigeria. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 42: 279–84.
- 101- Chen G, Zhao L, Liu Y, Liao F, Han D, Zhou H. Regulation of blood viscosity in disease prevention and treatment. *Chin Sci Bull* 2012; 57: 1946–52.
- 102- Reinhart WH. Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: a review. *Biorheology* 2001; 38: 203–12.
- 103- Min YW, Bae SY, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. A clinical predictor of varices and portal hypertensive gastropathy in patients with chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 178–84.
- 104- Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 318–31.
- 105- Stuart J, Nash GB. Red cell deformability and haematological disorders, *Blood Review* 4 1990; 141–7.
- 106- Soultati A, Dourakis SP. Coagulation disorders in liver diseases, *Haema* 9 2006; 29-42.
- 107- Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O’Grady J, Hawkins PN, Pepys MB. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood* 2007; 109(5): 1971–4.
- 108- Alt E, Banyai S, Koppensteiner R. Blood rheology in deep venous thrombosis - relation to persistent and transient risk factors. *Thromb Res* 2002; 107: 101-7.
- 109- Ziegler S, Zoch C, Gschwandtner M, Eckhardt G, Windberger U, Minar E, et al. Thermoregulation and rheological properties of blood in primary Raynaud’s phenomenon and the vibration – induced with finger syndrome. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 218-22.
- 110- Spengler MI, Svetaz MJ, Leroux MB, Leiva ML, Bottai HM. Association between capillaroscopy, hæmorheological variables and plasma proteins in patients bearing Raynaud’s phenomenon, *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; 30: 17–24
- 111- Rose T, Di Cera E. Three-dimensional modeling of thrombin-fibrinogen interaction. *J Biol Chem* 2002; 277(21): 18875-80.

- 112- Akinola NO, Stevens SM, Franklin IM, Nash GB, Stuart J. Rheological changes in the prodromal and established phases of sickle cell vaso-occlusive crisis. *Br J Haematol* 1992; 81: 598-602.
- 113- Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. *Thromb Res* 2014; 133: 38-40.
- 114- Guedes AF, Carvalho FA, Malho I, Lousada N, Sargento L, Santos NC. Atomic force microscopy as a tool to evaluate the risk of cardiovascular diseases in patients. *Nat Nanotechnol* 2016; 11: 687-92.
- 115- Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 695-704.
- 116- Cohen MP, Chen S, Ziyadeh FN, Shea E, Hud EA, Lautenslager GT, et al. Evidence linking glycated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression, proteinuria, and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1554-61.
- 117- Otagiri M, Chuang VT. Pharmaceutically important pre- and posttranslational modifications on human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 527-34.
- 118- Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albuminbound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5918-22.
- 119- Kitano H, Fukui H, Okamoto Y, Kikuchi E, Matsumoto M, Kikukawa M, et al. Role of albumin and high-density lipoprotein as endotoxinbinding proteins in rats with acute and chronic alcohol loading. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(1 Suppl): 73A-76A.
- 120- Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; 46: 831-40.
- 121- Jaisson S, Delevallee-Forte C, Toure F, Rieu P, Garnotel R, Gillery P. Carbamylated albumin is a potent inhibitor of polymorphonuclear neutrophil respiratory burst. *FEBS Lett* 2007; 581: 1509-13.
- 122- Cantin AM, Paquette B, Richter M, Larivee P. Albumin-mediated regulation of cellular glutathione and nuclear factor kappa B activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1539-46.
- 123- Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39: 386-91.
- 124- Qiao R, Siflinger-Birnboim A, Lum H, Tiruppathi C, Malik AB. Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. *Am J Physiol* 1993; 265(2 Pt 1): 439-46.

- 125- Kim SB, Chi HS, Park JS, Hong CD, Yang WS. Effect of increasing serum albumin on plasma D-dimer, von Willebrand factor, and platelet aggregation in CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 312-7.
- 126- Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 820-9.
- 127- Fernandez J, Monteagudo J, Bargallo X, Jimenez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42: 627-34.
- 128- Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009; 50: 555-64.
- 129- O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, Newson J, et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014; 20: 518-23.
- 130- Oetl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, Putz-Bankuti C, et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013; 59: 978-83.
- 131- Jalan R, Bernardi M. Effective albumin concentration and cirrhosis mortality: from concept to reality. *J Hepatol* 2013; 59: 918-20.
- 132- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
- 133- Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns* 2007; 33: 25-30.
- 134- Shin DH, Moon GJ, Bang OY. Albumin therapy in acute stroke patients. *J Neurol* 2007; 254: 870-8.
- 135- Boada M, Ortiz P, Anaya F, Hernandez I, Munoz J, Nunez L, et al. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for Abeta mobilization. *Drug News Perspect* 2009; 22: 325-39.
- 136- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
- 137- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403-9.

- 138- Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin Infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 123-30.
- 139- Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1405-17.
- 140- Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134: 1352-59.
- 141- Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rats with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013; 57: 266-76.
- 142- Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55: 1172-81.
- 143- Jalan R, Kapoor D. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 467-74.
- 144- Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853-62.
- 145- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL special conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-24.
- 146- Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, Arroyo V, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012; 57: 759-65.
- 147- Thevenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, Rudler M, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015; 62: 822-30.
- 148- Tarao K, Iwamura K. Influence of long-term administration of serum albumin on the prognosis of liver cirrhosis in man. *Tokai J Exp Clin Med* 1983; 8: 71-8.
- 149- Romanelli R-G, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, Boddi V, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1403-7.
- 150- Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, La Villa G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639-45.

- 151- Jalan R, Williams R. Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy? *Liver Transplant* 2001; 7(8): 713–5.
- 152- Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; 57: 1153-62.
- 153- Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 782-9.
- 154- Oetl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol* 2007; 151(5): 580-90.
- 155- Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the shreddases. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(3): 389-402.
- 156- Jellinge ME, Henriksen DP, Hallas P, Brabrand M. Hypoalbuminemia is a strong predictor of 30-day allcause mortality in acutely admitted medical patients: a prospective, observational, cohort study. *PLoS One* 2014; 9(8): e105983.
- 157- Finestone HM, Greene-Finestone LS, Wilson ES, Teasell RW. Prolonged length of stay and reduced functional improvement rate in malnourished stroke rehabilitation patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(4): 340-5.
- 158- Golub R, Sorrento JJ Jr., Cantu R Jr., Nierman DM, Moideen A, Stein HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22(4): 613-9.
- 159- Suarez JJ, Martin RH, Hohmann SF, Calvillo E, Bershad EM, Venkatasubba Rao CP, et al. Human Albumin Use in Adults in U.S. Academic Medical Centers. *Crit Care Med* 2018; 45(1): 16-22.
- 160- Joergensen KA, Stoffersen E. Heparin like activity of albumin. *Thromb Res* 1979; 16(3-4): 569-74.
- 161- Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res* 1980; 17(1-2): 13-8.
- 162- Rasmussen KC, Hojskov M, Johansson PI, Kridina I, Kistorp T, Salling L, et al. Impact of Albumin on Coagulation Competence and Hemorrhage During Major Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(9): e2720.
- 163- Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, Kaider A, Linke S, Dworschak M, et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and

- Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2014; 112(2): 255-64.
- 164- Liu L, Murray DK, Dameron CT, Parker CJ, Rodgers GM. Biochemical characterization of procoagulant albumin. *Thromb Res* 1997; 85(5): 399-411.
 - 165- McCammon AT, Wright JP, Figueroa M, Nielsen VG. Hemodilution with albumin, but not Hextend, results in hypercoagulability as assessed by Thrombelastography in rabbits: role of heparin-dependent serpins and factor VIII complex. *Anesth Analg* 2002; 95(4): 844-50, table of contents.
 - 166- Konigsbrugge O, Posch F, Riedl J, Reitter EM, Zielinski C, Pabinger I, et al. Association Between Decreased Serum Albumin with Risk of Venous Thromboembolism and Mortality in Cancer Patients. *Oncologist* 2016; 21(2): 252-7.
 - 167- Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlangenhaut A, Leschnik B, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One* 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182997>
 - 168- Crawford J, Coxand EB, Cohen HJ. Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies. *Amer J Med* 1985; 79(1): 13-22.
 - 169- Reinhart WH, Piety NZ, Deuel JW, Makhro A, Schulzki T, Bogdanov N, et al. Washing stored red blood cells in an albumin solution improves their morphologic and hemorheologic properties. *Transfusion* 2015; 55(8): 1872-81.
 - 170- Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. *Kidney International* 1997; 52(3): 761-70.
 - 171- Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlangenhaut A, Leschnik B, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. *PLoS One* 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182997>
 - 172- Wong P. A hypothesis of the disc-sphere transformation of the erythrocytes between glass surfaces and of related observations. *J Theor Biol* 2005; 233(1): 127-35.
 - 173- Takamatsu S, Satoh K, Osanai I, Kawamura Y, Mizuno S, Takamatsu M, Shoji B, Yokouchi H. Fibrinogen/Albumin Ratio: A Useful Indicator of Hemorheological Abnormalities in Observation of Cerebrovascular Disorders. *Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement* 1985; 130-5.
 - 174- Böhler T, Linderkamp O, Leo A, Wingen AM, Schärer K. Increased aggregation with normal surface charge and deformability of red blood cells in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1992; 38(3): 119-24.

- 175- Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of Causes of Death in Liver Transplant Recipients Who Survived More Than 3 Years Liver Transplantation 2001; 7(9): 811-5.
- 176- Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 18: 438-41.
- 177- Vijay Vohra. Liver Transplantation in India. The National Medical Journal of India 2007; No. 4.
- 178- Wong P. An explanation of the reversal of erythrocyte echinocytosis by incubation and storage by serum albumin. Clinical Hemorheology and Microcirculation 2018; 68(4): 383-9.
- 179- Song X, Zhang S, Cheng Y, Zhao T, Lian Q, Lu L, Wang F. Experimental Study on the Efficacy of Site-Specific PEGylated Human Serum Albumins in Resuscitation From Hemorrhagic Shock. Crit Care Med 2016; 44(11): 1090-6.
- 180- Ben-Ami R, Barshtein G, Mardi T, Deutch V, Elkayam O, Yedgar S, Berliner S. A synergistic effect of albumin and fibrinogen on immunoglobulin-induced red blood cell aggregation. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2003; 285(6): 2663–9.
- 181- Gokturk HS, Demir M, Ozturk NA, Unler GK, Kulaksizoglu S, Kozanoglu I, Serin E, Yilmaz U. Plasma viscosity changes in patients with liver cirrhosis. South Med J 2009; 102(10): 1013-8.
- 182- Shasthry SM, Kumar M, Khumuckham JS, Sarin SK. Changes in cardiac output and incidence of volume overload in cirrhotics receiving 20% albumin infusion. Liver Int 2017; 37(8): 1167-76.
- 183- Chatpun S, Nacharaju P, Cabrales P. Improving cardiac function with new-generation plasma volume expanders. Am J Emerg Med 2013; 31(1): 54-63.
- 184- Yagi T, Kaneko T, Tsuruta R, Kasaoka S, Miyauchi T, Fujita M, Kawamura Y, Sakka SG, Maekawa T. Global end-diastolic volume, serum osmolality, and albumin are risk factors for increased extravascular lung water. J Crit Care 2011; 26(2): 224. e9-13.
- 185- Umgelter A, Wagner K, Reindl W, Nurtsch N, Huber W, Schmid RM. Haemodynamic effects of plasma-expansion with hyperoncotic albumin in cirrhotic patients with renal failure: a prospective interventional study. BMC Gastroenterol 2008; 8: 39.
- 186- Hasselgren E, Zdolsek M, Zdolsek JH, Björne H, Krizhanovskii C, Ntika S, Hahn RG. Long Intravascular Persistence of 20% Albumin in Postoperative Patients. Anesth Analg 2019; 129(5): 1232-9.

- 187- Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? *Crit Care Clin* 2020; 36(1): 115-24.
- 188- Kiyatkin ME, Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(4): 348-54.
- 189- Takahashi K, Nagai S, Safwan M, Liang C, Ohkohchi N. Thrombocytopenia after liver transplantation: Should we care? *World J Gastroenterol* 2018; 24(13): 1386-97.
- 190- Akamatsu N, Sugawara Y, Kanako J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N. Low Platelet Counts and Prolonged Prothrombin Time Early After Operation Predict the 90 Days Morbidity and Mortality in Living-donor Liver Transplantation. *Ann Surg* 2017; 265(1): 166-72.
- 191- Seller-Pérez G, Barrueco-Francioni JE, Lozano-Sáez R, Arrebola-Ramírez MM, Díez-de-Los-Ríos MJ, Quesada-García G, Herrera-Gutiérrez ME. C-reactive protein at ICU admission as a marker of early graft dysfunction after liver transplant. A prospective, single-center cohort study. *Med Intensiva* 2019. pii: S0210-5691(19)30070-1.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 2019		
KARAR		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Melike CENGİZ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Perioperatif Hemorolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi	
DESTEKLEYİCİ	Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 240	Tarih: 06.03.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr. Gülşüm Özge BAYSAL
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Bağcı KARSLI
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye (İzinli)

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Arzu TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye