

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



**Major Ürolojik Cerrahilerde, Perioperatif Dönemde Liberal ve Restriktif
Sıvı Yönetimlerinin Endotelial Glikokaliks Tabakası Üzerine Etkilerinin
Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu KULAKSIZ MAMMADOV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem SAVRAN KARADENİZ

İSTANBUL

2021

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



**Major Ürolojik Cerrahilerde, Perioperatif Dönemde Liberal ve Restriktif
Sıvı Yönetimlerinin Endotelial Glikokaliks Tabakası Üzerine Etkilerinin
Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu KULAKSIZ MAMMADOV

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem SAVRAN KARADENİZ

İSTANBUL

2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Anesteziyoloji, Yoğun Bakım ve Reanimasyon ve Algoloji konusundaki bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kâmil Mehmet Tuğrul, Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Ali Emre Çamcı, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Nüzhet Mert Şentürk, Prof. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Prof. Dr. Perihan Ergin Özcan, Prof. Dr. Zerrin Sungur, Doç. Dr. Ahmet Kemalettin Koltka, Doç. Dr. Mukadder Orhan Sungur, Doç. Dr. Mehmet İlke Büget, Doç. Dr. Aysu Salviz, Doç. Dr. Achmet Ali, Doç. Dr. Demet Altun Bingöl, Yard. Doç. Dr. Hacer Ayşen Yavru, Yard. Doç. Dr. Halil Çetingök'e;

Uzmanlık eğitimim döneminde emekli olan Anabilim Dalı eski Başkanı Prof. Dr. Lütfi Telci'ye, Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. Özkan Akıncı ve Yard. Doç. Dr. Süleyman Küçükay'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalışmaktan hep çok mutlu olduğum, tezimin her aşamasında sabır, destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Meltem Savran Karadeniz'e;

Tezimin yapılmasında, verilerin toplanmasında ve istatistiksel analizinde, özverisiyle, sabırla, destek olan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hayriye Şentürk Çiftçi'ye;

Bu zorlu asistanlık sürecinde bana destek olan ve üzerimde emeği bulunan her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim tüm uzmanlarımıza; çalıştığım yeri aile evi gibi hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma; her sorunumuzda yardımlarını esirgemeyen kürsü sekreterliği ekibimize; birlikte çalıştığım değerli hemşire, anestezi teknikeri ve diğer sağlık çalışanı arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde emeği büyük olan, benim her halime katlanan, her koşulda desteklerini hissettiğim güzel aileme;

Her zaman yanımda olan, desteğini hep hissettiğim ve daima hissedeceğimi bildiğim sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Tural Mammadov'a ve aramıza gelişiyle dünyamı güzelleştiren canım oğlum Aras Mammadov'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu Kulaksız Mammadov
İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER	VI
TABLolar	VII
ÖZET	
ABSTRACT	3
I. GİRİŞ ve AMAÇ	5
II. GENEL BİLGİLER	7
A. SIVI DENGESİ	7
1. Perioperatif Dönemdeki Patofizyolojik Sıvı Değişiklikleri	7
a. Preoperatif Dönem	7
b. İntraoperatif Dönem	8
c. Postoperatif Dönem	8
2. Perioperatif Sıvı Dengesinin Değerlendirilmesi	9
a. Sıvı Yanıtlılığı	9
(1). Sıvı Yanıtlılığının Fizyolojisi ve Frank Starling Eğrisi	9
(2). Sıvı Yanıtlılığını Değerlendirmede Kullanılan Ölçüm Yöntemleri	10
(a). Statik Ölçüm Yöntemleri	10
(b). Dinamik Ölçüm Yöntemleri	12
b. Kardiyopulmoner Etkileşimler	13
c. SVV ve PPV Fizyolojisi	14
d. Sıvı Tedavisine Yanıtı Öngören Cihazlar	15
3. İntravasküler Volum Durumu Değişikliklerinin Sonuçları	16

III

a. Hipovolemi	16
b. Hipervolemi	17
4. Perioperatif Sıvı Stratejileri	18
a. Liberal ve Restriktif Sıvı Tedavileri	18
b. Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi	20
5. Radikal Sistektomi Operasyonlarında Sıvı Yönetimi	20
B. SIVI DENGESİ VE ENDOTELYAL GLİKOKALİKS	23
1. Transvasküler Sıvı Değişimi ve Revize Starling Hipotezi	23
2. Endotelyal Glikokaliks Yapısı ve Fizyolojik Fonksiyonları	25
3. Endotelyal Glikokaliks Tabakasında Hasar Oluşumuna Neden Olan Faktörler	26
4. Endotelyal Glikokaliks Hasarlanmasında Hipervoleminin Etkisi	28
5. Terapötik Bir Hedef Olarak Endotelyal Glikokaliks	29
III. GEREÇ VE YÖNTEM	32
IV. BULGULAR	40
V. TARTIŞMA	53
VI. SONUÇ	58
VII.KAYNAKÇA	59

KISALTMALAR

SV:	Stroke Volume-Atım Hacmi
SVV:	Stroke Volume Variation-Atım Hacmi Varyasyonu
SVR:	Systemic Vascular Resistance-Sistemik Vasküler Direnç
SVRI:	Systemic Vascular Resistance Index-Sistemik Vasküler Direnç İndeksi
CO:	Cardiac Output-Kalp Debisi
CI:	Cardiac Index-Kardiyak İndeks
ANP:	Atriyal Natriuretic Peptid
COP:	Colloid Oncotic Pressure-Kolloid Onkotik Basınç
EDV:	End-diastolic Volume-Diyastol Sonu Hacim
EVLW:	Extravascular Lung Water-Ekstravasküler Akciğer Sıvısı
EVLWI:	Extravascular Lung Water Index-Ekstravasküler Akciğer Sıvısı İndeksi
CVP:	Central Venous Pressure-Santral Venöz Basınç
PAoP:	Pulmonary Artery Occlusion Pressure-Pulmoner Arter Oklüzyon Basıncı
RVEDV:	Right Ventricular End-Diastolic Volume-Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi
GEDV:	Global End-Diastolic Volume-Global Diyastol Sonu Hacim
GEDVI:	Global End-Diastolic Volume Index-Global Diyastol Sonu Hacim İndeksi
LVEDA:	Left Ventricular End-Diastolic Area- Sol Ventrikül Diyastol Sonu Alanı
SPV:	Systolic Pressure Variation-Sistolik Basınç Varyasyonu
SVV:	Stroke Volume Variation-Atım Hacmi Varyasyonu
PPV:	Pulse Pressure Variation-Nabız Basıncı Varyasyonu
MFC:	Mini Fluid Challenge-Mini Sıvı Yükleme
PLR:	Passive Leg Raising-Pasif Bacak Kaldırma
PP:	Pulse Pressure-Nabız Basıncı
ERAS:	Enhanced Recovery After Surgery-Ameliyat Sonrası Erken Derlenme
ASA:	American Society of Anesthesiologists
EGL:	Endothelial Glycocalyx Layer-Endotelial Glikokaliks Tabaka
ESL:	Endothelial Surface Layer- Endotelial Yüzey Tabakası
NO:	Nitrik Oksit
CRP:	C-Reaktif Protein
TNF:	Tümör Nekroz Faktörü
NAC:	N-Asetil Sistein
CPB:	Cardiopulmonary Bypass-Kardiyopulmoner Baypas

IL6: İnterlökin 6

HES: Hydroxyethyl Starch-Hidroksietil Niřasta

PEEP: Positive End Expiratory Pressure-Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınc

ETCO2: End-Tidal Carbon Dioxide-End-Tidal Karbondioksit

AKI: Acute Kidney Injury-Akut Böbrek Hasarı

ES: Eritrosit Süspansiyonu

TDP: Taze Donmuş Plazma



ŞEKİLLER

Şekil 1: Sarkomer uzunluğu ile kalp kasındaki gerim arasındaki ilişki

Şekil 2: Frank – Starling eğrisi üzerinden sıvı dengesinin yorumlanması

Şekil 3: Kardiyak performansları farklı olan iki hastanın Frank-Starling eğrileri

Şekil 4: Mekanik ventilasyonun arteriyel traseye inspiryum ve ekspiryumdaki etkileri

Şekil 5: ERAS felsefesi

Şekil 6: ERAS protokolleri

Şekil 7: Klasik ve Revize Starling Modeli

Şekil 8: Sağlıklı ve Hasarlı Glikokaliks

Şekil 9: Liberal ve Restriktif gruplar için intraoperatif sıvı tedavisi protokolü

Şekil 10: Çalışma akış şeması

Şekil 11: ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif grup içi ve gruplar arası değişimi

TABLolar

Tablo 1: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler

Tablo 2: İntraoperatif parametreler

Tablo 3: İntraoperatif hemodinamik parametreler

Tablo 4: Preoperatif, postoperatif 1. günde ve 2. günde hastalarda kreatinin düzeyi değişimi

Tablo 5: Preoperatif, postoperatif 1. gün ve 2. gün laboratuvar değerleri

Tablo 6: Postoperatif 1. gün ve 2. günde hastalara verilen kristalloid, kolloid, kan ve kan ürünü miktarı ile total idrar çıkışı

Tablo 7: Hastaların Yoğun Bakım Ünitesi ve hastanede kalış süreleri ile postoperatif komplikasyonlar

Tablo 8: ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif değerleri

Tablo 9: Liberal grupta ANP ve glikokaliks bileşenlerinin grup içi preoperatif ve postoperatif değerleri

Tablo 10: Restriktif grupta ANP ve glikokaliks bileşenlerinin grup içi preoperatif ve postoperatif değerleri

ÖZET

Amaç: Major ürolojik cerrahilerde, intraoperatif dönemde uygulanan liberal ve restriktif sıvı tedavilerinin ANP salınımı ve endotelial glikokaliks tabakası üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır. Bu çalışmadaki primer hipotezimiz liberal sıvı tedavisi uyguladığımız grupta ANP ve endotel hasar belirteçlerinin (heparan sülfat, hyaluronan ve syndecan 1) anlamlı derecede yüksek olacağı yönündedir.

Gereç ve Yöntem: Etik Kurul onayı ve hasta onamlarının alınmasını takiben, radikal sistektomi ileal loop /ortotopik mesane operasyonu geçiren, 18 yaş üzeri, ASA II-III toplam 39 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize edilerek liberal ve restriktif sıvı tedavisi alacak şekilde iki gruba ayrıldı. Hastaların tümüne EKG, puls oksimetre, invaziv arter monitorizasyonu ve santral venöz kanülasyon işlemi yapıldı. Arter kanülleri, özel transdüser ile hemodinamik monitorizasyon sistemine entegre edilerek ileri kardiyak hemodinamik değerler operasyon boyunca kaydedildi. Restriktif grupta hastalara 2 ml/kg/sa Laktatlı Ringer ve 2 mcg/kg/sa dozunda norepinefrin infüzyonuna başlandı. Hipotansiyon olması durumunda norepinefrin dozu 8 mcg/kg/saat'e kadar çıkıldı. Norepinefrin dozu 8 mcg/kg/sa olmasına rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg altında kalan hastalara 250 ml bolus Laktatlı Ringer verildi. Liberal grupta ise 10 ml/kg/sa dozunda Laktatlı Ringer ile sıvı resusitasyonuna başlandı. Ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg altında olan hastalara 250 ml Laktatlı Ringer bolus olarak verildi. Hipotansiyonun sebat etmesi durumunda 250 ml sıvı bolusları 10 keze kadar tekrar edildi. ANP ve glikokaliks yıkım ürünleri olan, heparan sülfat, hyaluronan ve syndecan 1 düzeylerini değerlendirmek üzere, preoperatif ve postoperatif dönemde iki kez kan örneği alındı.

Bulgular: Hastaların demografik ve intraoperatif hemodinamik parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İntraoperatif dönemde replase edilen kristalloid ve kolloid miktarları ile postoperatif 1. ve 2. gündeki idrar çıkışı miktarları Liberal grupta, Restriktif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$, $p=0.013$, $p=0.002$, $p<0.0001$). Vazopressör kullanılan hasta sayısı Restriktif grupta, Liberal gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Liberal grupta postoperatif ANP, hyaluronan ve syndecan 1 düzeyleri, preoperatif döneme göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.004$, $p=0.034$, $p=0.046$). Postoperatif ANP, hyaluronan ve syndecan 1 düzeyleri Liberal grupta, Restriktif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.003$, $p=0.047$, $p=0.048$).

Sonuç: Serum ANP, hyaluronan ve syndecan 1 düzeylerinin ölçülmesi, major ürolojik cerrahilerde endotelial glikokaliks hasarını ve intraoperatif hipervolemiyi göstermede indirekt

bir ölçüm yöntemi olarak kullanılabilir. Liberal sıvı tedavisi, major ürolojik cerrahi geçiren hastalarda ANP artışı oluşturarak endotelial glikokaliks tabakasında hasarlanmaya sebep olmaktadır. Major cerrahilerde preemtif norepinefrin infüzyonu eşliğinde uygulanan restriktif sıvı tedavisi makro dolaşımda gözle görülür bir bozulma oluşturmadığı gibi damar endotel bütünlüğünü bozmadan mikrosirkülasyonu da korumaktadır.



ABSTRACT

Objective: To compare the effects of liberal and restrictive fluid therapies applied during the intraoperative period on ANP release and endothelial glycocalyx layer in major urological surgeries. Our primary hypothesis in this study is that ANP and the endothelial damage markers (heparan sulfate, hyaluronan and syndecan 1) will be significantly higher in the group which we applied liberal fluid therapy.

Materials and Methods: The study is completed with 39 ASA II-III patients, over the age of 18 who underwent radical cystectomy ileal loop/orthotopic bladder operation, following the approval of the ethics committee and patient consents. The patients were randomized by the closed envelope method and divided into two groups, liberal and restrictive fluid therapy. ECG, pulse oximetry, invasive artery monitoring and central venous cannulation were performed in all patients. Arterial cannulas were integrated into the hemodynamic monitoring system with a special transducer and advanced cardiac hemodynamic values were recorded throughout the operation. In the Restrictive group, 2ml/kg/hour Ringer's lactate infusion and 2 mcg/kg/hour norepinephrine infusion were initiated. In case of hypotension, the norepinephrine dose was increased up to 8mcg/kg/hour. 250 ml Ringer's lactate bolus was administered to patients whose mean arterial pressure was below 65 mmHg although the norepinephrine dose was 8 mcg/kg/hour. In the Liberal group, fluid resuscitation was initiated with Ringer's lactate at a dose of 10ml/kg/hour. 250 ml Ringer's lactate bolus was administered to patients whose mean arterial pressure was below 65 mmHg. If hypotension persists, 250 ml fluid boluses were repeated up to 10 times. Blood samples were taken twice, preoperatively and postoperatively to evaluate the levels of ANP and glycocalyx degradation products, heparan sulfate, hyaluronan and syndecan 1.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of demographic and intraoperative hemodynamic parameters of the patients ($p>0.05$). The amount of crystalloid and colloid replaced in the intraoperative period and the urine output on the 1st and 2nd day postoperatively were significantly higher in the Liberal group, compared to the Restrictive group ($p<0.0001$, $p=0.013$, $p=0.002$, $p<0.0001$). The number of patients using vasopressor was found significantly higher in the Restrictive group, compared to the Liberal group ($p<0.0001$). In the Liberal group, postoperative ANP, hyaluronan and syndecan 1 levels were found significantly higher than in the preoperative period ($p=0.004$, $p=0.034$). Postoperative ANP, hyaluronan and syndecan 1 levels were significantly higher in the Liberal

group compared to the Restrictive group ($p=0.003$, $p=0.047$, $p=0.048$).

Conclusions: Measurement of serum ANP, hyaluronan and syndecan 1 levels can be used as an indirect measurement method to show endothelial glycocalyx damage and intraoperative hypervolemia in major urological surgeries. Liberal fluid therapy may cause damage to the endothelial glycocalyx layer by increasing ANP in patients undergoing major urological surgery. Restrictive fluid therapy applied with preemptive norepinephrine infusion in major surgeries does not cause any visible impairment in the macrocirculation and preserves the microcirculation without disturbing the integrity of the vessel endothelium.



I. GİRİŞ ve AMAÇ

Perioperatif dönemdeki sıvı tedavisi, anestezi ve cerrahi pratiğinde büyük önem taşımaktadır. Operasyonu planlanan hastalara, cerrahiye bağlı sıvı kayıplarını önleyebilmek ya da en aza indirebilmek amacıyla perioperatif dönemde sıvı tedavisi uygulanmaktadır (1). İntraoperatif dönemdeki sıvı tedavisinin amacı dokuların yeterli besin ve oksijene ulaşması için gerekli olan kan basıncını sürdürürken, hastada dehidratasyona ve aşırı sıvı yüküne sebep olmamaktır (2).

Gerek hipervolemi gerekse hipovoleminin hastada yaratabileceği olumsuz tablolar söz konusudur. Hipovolemiye bağlı organ perfüzyon bozuklukları, iskemi gibi problemler görülebilen; hipervolemik tarafa kayıldığında ise pulmoner ödem, kardiyak yüklenme, uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı, anastomoz kaçakları, enfeksiyon gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir.

Perioperatif dönemdeki sıvı yönetimi pek çok çalışmada kapsamlı bir biçimde incelenmiştir; ancak doğru miktar hala belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalarda restriktif olarak kabul edilen miktar, diğerinde liberal olabilmektedir (3). Ortaya çıkmış olan tek bilimsel gerçek ise, doğru yol gösterici rehber olmadan, aşırı sıvı yüklemesi yapılmasının yanlış bir strateji olduğudur. Günümüzde ileri kardiyak monitorizasyon yöntemleri geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Bu monitorizasyonlar klavuzluğunda sıvı resusitasyonu yapılırken an ve an kardiyak atım hacmi (Stroke volume-SV), atım hacmi varyasyonu (Stroke volume variation-SVV), sistemik vasküler rezistans/ indeks (SVR/SVRI), kardiyak output/indeks (CO/CI) gibi parametreler takip edilerek; daha etkin ve daha güvenilir bir tedavi yaklaşımı sağlanabilmektedir.

Perioperatif dönemde düşük volümde sıvı verilen hastalarda; liberal sıvı alanlara göre daha düşük kardiyak, respiratuvar, gastrointestinal komplikasyon düzeyleri ve hastanede kalış süresinde kısalma olduğu görülmüştür (4). Uygunsuz miktarda yüksek sıvı alımının; Atrial natriüretik peptit (ANP) salınımına neden olarak, damar endotelial glikokaliks tabakasında hasar oluşturduğu ve böylece ekstrasvasküler alana sıvı kaçışına sebebiyet verdiği de görülmüştür (5).

İlk kez 1986 yılında Starling, kapillerler ve postkapiller venüllerin yarı geçirgen membranlar olduğunu ve sıvıyı intersitisiyel alandan absorbe ettiklerini söylemiştir (6). Klasik Starling modeline göre transvasküler sıvı değişimi; hidrostatik ve onkotik basınç gradyanları arasındaki denge sonucunda meydana gelmektedir. Kapillerlerin arteriyolar ucunda baskın olan hidrostatik basınç gradyanı (Kapiller hidrostatik basınç – İntersitisiyel hidrostatik basınç)

ile sıvı intersitisiyel alana filtre olmakta ve venüler uçta baskın olan COP (colloid osmotic pressure - kolloid osmotik basınç) gradyanı (Kapiller onkotik basınç- İntersitisiyel onkotik basınç) ile bu sıvı büyük oranda geri absorbe olmaktadır. Ancak intersitisiyel kolloid onkotik basıncın tahmin edilenden çok daha düşük olduğunun gösterilmesinden sonra Klasik Starling Hipotezi revize edilmiştir. Bu revize modelde geçirgenlikten esas sorumlu yapı endotelyal glikokaliks tabakasıdır. Glikokaliks tabakasının altında; vasküler endotel ile glikokaliks tabakası arasında kalan potansiyel boşlukta proteinsiz bir korunmuş bölge olan subglikokalisiyel alan mevcuttur. Onkotik basınç gradyanı; kapiller onkotik basınç ile intersitisiyel alanın değil; subglikokalisiyel alanın onkotik basınç farkı ile oluşmaktadır. Bu alana endotelyal glikokaliks tabakasının hasarlanması gibi sebeplerle protein difüzyonu; intersitisiyel alana sıvı geçişinin mekanizmasını oluşturmaktadır. Subglikokalisiyel alandaki proteinizasyon onkotik gradyanı azaltmaktadır. Bu durum tüm doku ve organlarda intersitisiyel ödemle sonuçlanmaktadır (7). Bu nedenle glikokaliks tabakası kan ile vasküler endotel arasında bir arayüz oluşturarak geçirgenlikten esas sorumlu yapı olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Glikokaliks tabakası, sağlıklı bir endotelin luminal yüzeyinde bulunan, çeşitli membran bağlı proteinler, syndecan-1, heparan sülfat, kondroitin sülfat gibi glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asit gibi moleküllerden meydana gelen bir tabakadır. Glikokaliks tabakası oldukça fragil bir yapı olup, cerrahi travma, iskemi/reperfüzyon, sepsis, inflamatuvar mediyatörler, hiperglisemi ve akut hipervolemi ile kolayca hasara uğrayabilmektedir. Hipervolemi esnasında kardiyak atriyumda meydana gelen duvar stresi ile ANP salınmakta ve salınan ANP ile glikokaliks tabakasında hasar meydana gelmektedir. Bu hasar sonucunda endotelyal glikokaliks tabakasına ait hyaluronan, heparan sülfat, syndecan-1 gibi bazı bileşenlerin kandaki değerleri yükselebilmektedir. Bu markerların değerlendirilmesi bize doğru sıvı yönetimi hakkında gerçekçi bilgi vermesi açısından çok önemlidir.

Çalışmamızın amacı major ürolojik cerrahilerde liberal ve restriktif sıvı tedavilerinin ANP salınımı ve glikokaliks tabakası üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmada primer hipotezimiz liberal sıvı tedavisi uyguladığımız grupta endotel hasar belirteçlerinin anlamlı derecede yüksek olacağı yönündedir.

Çalışmamızda birincil çıktı kandaki ANP ve glikokaliks hasar ürünleri olan heparan sülfat, hyaluronik asit ve syndecan 1 düzeylerindeki değişimdir.

İkincil çıktımız ise; ileri hemodinamik kardiyak ölçüm değerleri, hastalara replase edilen kan ve kan ürünü miktarları, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, kardiyak, solunumsal, gastrointestinal, üriner ve cerrahi komplikasyonlardır.

II. GENEL BİLGİLER

A. SIVI DENGESİ:

Perioperatif dönemde sıvı dengesinin sağlanması; hasta sonuçlarını etkileme potansiyeli oldukça yüksek olan ve anesteziyologların tümünün dikkatle yönetmesi gerektiği bir uygulamadır. Majör cerrahiler esnasında meydana gelebilecek majör ve minör komplikasyonların birçoğu perioperatif dönemdeki sıvı yönetimiyle ilişkili bulunmuştur. Bu komplikasyonlar morbidite ve mortalitede ciddi artışlara sebebiyet vermekte ve sağlık giderlerinde artış olmaktadır. Bu nedenle gerek hipervoleminin gerekse hipovoleminin hastalara zarar verebileceği dikkate alınarak, uygun sıvı resusitasyonunun gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

1. Perioperatif Dönemdeki Patofizyolojik Sıvı Değişiklikleri

a. Preoperatif Dönem

Hastalarda operasyon öncesinde, ameliyat sebebiyle ilişkili ya da ilişkisiz olarak sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir. Mevcut olan karaciğer, böbrek, kalp hastalıkları, hücre dışı sıvı dağılımı üzerine etkili olmaktadır. Kronik hipertansif hastalarda göreceli hipovolemi perioperatif dönemde ciddi sorunlara yol açabilir. Kanama, inflamasyon ilişkili damar dışına sızma, plevral efüzyon, intraperitoneal asit, ileus, pankreatit gibi durumlarda hastalarda intravasküler volümde azalma olmakta ve bu hastalar ciddi sıvı elektrolit dengesizlikleri ile karışımıza çıkabilmektedir.

Hastalarda operasyon öncesi açlık süresi de dikkate alınmalıdır. Modern anestezi uygulamasında 2 saatlik berrak oral sıvı alımı kısıtlaması yeterli olarak görülmekle birlikte, daha uzun süreli kısıtlamalarda da kan hacmi normal sınırlarda bulunmuştur. 10 saate kadar uzamış preoperatif açlık süresi sonunda, kardiyopulmoner açıdan sağlıklı hastalarda intravasküler kan hacmi, total plazma hacmi ölçümlerinde anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (9). Sağlıklı genç erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, preoperatif açlık süresi boyunca tahmin edilenden daha az miktarda sıvı kaybının yaşandığı ve saatlik sıvı kaybı miktarının uzamış açlık süresi ile birlikte giderek daha düşük seviyelere indiği gösterilmiştir (10).

Operasyon öncesi bağırsak hazırlığı yapılması, gastrointestinal kanaldan ciddi sıvı ve

elektrolit kayıplarına neden olması sebebiyle zorunlu olmadıkça önerilmemektedir (11). Gerekli olduğu durumlarda ise sıvı ve K⁺ kaybını karşılamak için eşzamanlı kristalloid infüzyonu uygulamasının hemodinamiyi iyileştirebildiği gösterilmiştir (12).

b. İntraoperatif Dönem

İntraoperatif dönemdeki sıvı dengesi pek çok faktörden etkilenir. Gerçekleştirilen cerrahinin tipi, boyutu ve süresi ile ilişkili olarak kanama meydana gelmekte ve intravasküler volüm azalmaktadır. Hemodilüsyon ve hipotermi bu kanama miktarını artırmaktadır. Yine cerrahi alandan ve mukozalardan evaporasyon yoluyla insensible sıvı kayıpları söz konusudur.

Laparoskopik cerrahiler esnasında abdominal insüflasyonun etkisiyle veya vena cava inferior ve diğer büyük venlere olan basılar sebebiyle venöz dönüş azalabilmektedir. Cerrahinin oluşturduğu inflamatuvar yanıt ile birlikte intravasküler sıvının redüstribisyonu gerçekleşmekte, sıvının damar yatağından dışarı çıkışı söz konusu olmaktadır.

Ameliyat esnasında kullanılan anestezik ajanların etkisiyle venöz ve arteriyel vazodilatasyon meydana gelmekte, kalbin önyük ve ardyükünde azalma olmakta, intravasküler volüm dağılımı değişmektedir. Yapılan nöroaksiyel blokların oluşturduğu sempatik blokajın da katkısıyla bu etkilerde artış gözlenmektedir. Uygulanan mekanik ventilasyon ile mukozalardan sıvı kayıpları meydana gelmekte; yüksek tidal volümler ile ventilasyon, yüksek PEEP uygulamaları ve hacim kazandırma manevraları ile venöz dönüşte azalma olmaktadır.

c. Postoperatif Dönem

Preoperatif dönemdeki değişiklikler ile intraoperatif dönemdeki sıvı kayıpları ve yapılan sıvı tedavisi, hastanın postoperatif dönemdeki sıvı durumunu belirleyecektir. Hedeflenen, hastada sıvı durumunun değişmeden korunması olsa da hipovolemi ve hipervolemi sık rastlanan sonuçlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipovolemi, düşük kalp debisine ve doku perfüzyonunda azalmaya neden olarak şiddetli olduğu durumlarda şok ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Hipervolemi ise akciğer ödemi, postoperatif solunum yetmezliği, pnömoni, ileus, asit gelişimi, intraabdominal kompartman sendromu, koagülasyon bozuklukları ve yara iyileşmesinde bozulma gibi pek çok soruna yol açarak hastalarda morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir.

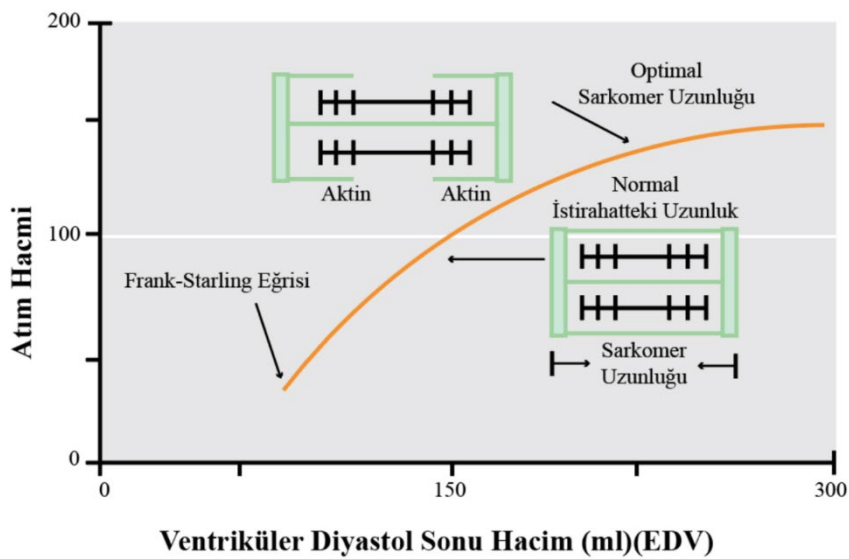
2. Perioperatif Sıvı Dengesinin Değerlendirilmesi

a. Sıvı Yanıtlılığı

Sıvı yanıtlılığı; hastaya uygulanan sıvı bolusu sonrasında önyükteki artışa bağlı olarak, atım hacminde veya kalp debisinde artış meydana gelmesidir. Hastayı sıvı ile resüsite etmekteki amaç; kalp debisini artırmak böylece organ perfüzyonunu iyileştirmektir. Yapılan sıvı yüklemesinden (250-500 ml) sonra atım hacmi %10-15 artan bir hasta sıvıya yanıtı olarak kabul edilir (13).

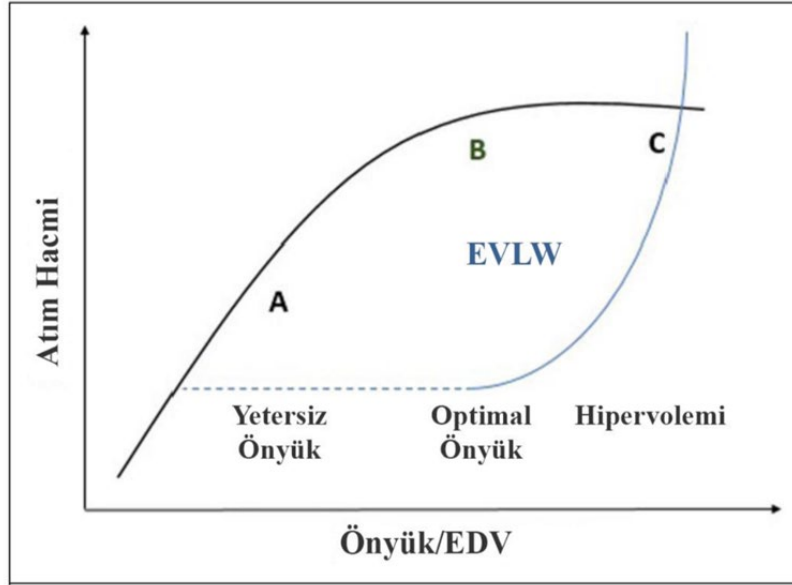
(1). Sıvı Yanıtlılığının Fizyolojisi ve Frank-Starling Eğrisi

Frank-Starling yasası, sarkomer uzunluğu ile miyokardın kasılma kuvveti arasındaki doğrusal ilişkiye dayanır. Kalbin diyastol sonu hacmindeki artış, miyokardiyal sarkomerin gerilmesindeki artışa eşdeğerdir (Şekil 1). Sol kalbe gelen hacim ne kadar çok olursa sarkomerler o kadar gerilecek, bu gerilim sonucunda da ventrikül kasılması o kadar güçlü olacaktır; fakat bu belli bir noktaya kadar geçerlidir (14). Sarkomerler için, gerilimin en yüksek olduğu ve en yüksek kasılma kuvvetiyle sonuçlanan optimal bir uzunluk vardır. Bu uzunluk 2.2 mikrometre olarak belirtilmiş olup, bu değer üzerine çıkıldığında, kalbin diyastol sonu hacmi artsa dahi, atım hacminde değişim olmayacaktır. Bozulan sarkomer yapısına bağlı kalpte konraktilite kaybı meydana gelecek, atım hacminde bir azalma eğilimi izlenecektir (15).



Şekil 1: Sarkomer uzunluğu ile kalp kasındaki gerim arasındaki ilişki ([15])

İdeal volüm her hasta için farklı atım hacmi ve diyastol sonu hacim değerinde olmaktadır. Hastalar, eğrinin çıkan kolunda, önyükteki artışa atım hacmindeki artışla cevap verebilirken (şekil 2- A noktası), eğri düzlüğe ulaştığında (şekil 2 – B noktası) atım hacmi-önyük ilişkisi optimum durumda olmaktadır. Bu değerden sonra plazma hacmindeki artışlar atım hacminde bir artışla sonuçlanmamakta; aksine hipervolemik duruma geçen bu hastalarda ekstrasvasküler akciğer sıvısında artış gözlenmektedir (şekil 2 – C noktası) (16).



Şekil 2 : Frank – Starling eğrisi üzerinden sıvı dengesinin yorumlanması

EDV : Diyastol sonu ventrikül hacmi (End-Diastolic volume) EVLW: Ekstrasvasküler akciğer sıvısı (Extravascular lung water) ([16]'dan uyarlanmıştır.)

(2). Sıvı Yanıtlılığını Değerlendirmede Kullanılan Ölçüm Yöntemleri

Frank-Starling ilkesine göre önyük artışına eşlik eden atım hacmi artışı, ideal önyük elde edilene kadar devam eder; bu noktadan sonra kısmen sabit kalır. Optimal seviye geçildikten sonra, kalbin diyastol sonu hacmi artmaya devam ettiğinde atım hacmindeki artış buna eşlik etmeyecektir ve bu fazladan sıvı yüklemesi hastaya yarardan çok zarar verecektir. Bu tabloyu önleyebilmek için hastalarda sıvı yanıtlılığını öngören çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler iki grupta değerlendirilmektedir (17).

(a). Statik Ölçüm Yöntemleri

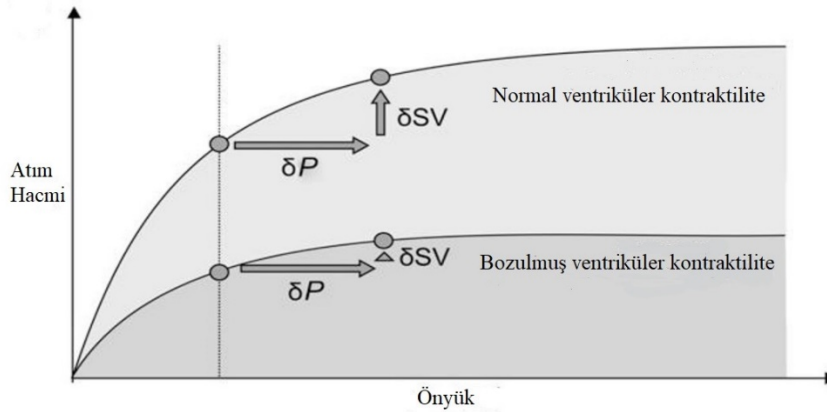
Statik ölçüm yöntemlerinden geçmişte hatta günümüze sıvı yanıtlılığını değerlendirmek

için sıklıkla yararlanılmıştır. Kardiyak dolum basınçlarını ölçen; sağ kalp için santral venöz basınç (CVP) , sol kalp için pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAoP) ve volümetrik ölçümlerden RVEDV (Right Ventricular End diastolic volume- Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi), termodilüsyon ile GEDV (Global End Diastolic Volume- Global Diyastol Sonu Hacmi) ve ekokardiyogram ile LVEDA (Left Ventricular End Diastolic Area – Sol Ventrikül Diyastol Sonu Alan) sıvı yanıtılığını öngörmeye kullanılan statik ölçüm yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır (18).

CVP, santral venöz hacmin belirteci olmakla birlikte; venöz komplianstan etkilenmesi nedeniyle, intravasküler hacmin azaldığı durumlarda dahi venokonstriksiyon meydana geldiğinde normal veya yüksek olabilir. Ayrıca kalp kapak hastalığı, tamponad, akciğer ödemi gibi kardiyopulmoner patolojik süreçlerin varlığında yanlış sonuçlar verecektir. CVP değeri, sıvı uygulamasına yanıtılılığı zayıf şekilde öngördüğünden, CVP trendi takibinin daha faydalı olabileceği belirtilmiştir (19). Ancak sonraki yıllarda yapılan bir meta analizde CVP kullanımını destekleyen hiçbir veri olmadığı belirtilerek, sıvı yanıtılılığının takibinde kullanılmaması önerilmiştir (20).

Pulmoner arter kateterinin yerleşimi sırasında ortaya çıkabilecek aritmiler, pulmoner arter zedelenmesi, trombüs oluşumu, enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar ve ölçüm için kalibrasyon gerekliliği bu tekniğin kullanımını sınırlandırmaktadır. Teknik zorluklarla birlikte, günümüzde pulmoner arter kateterizasyonunun klinik sonuçlara bir katkısı olmadığı da gösterildiğinden, pulmoner arter kateteri neredeyse kullanımdan kalkmıştır (21).

Frank starling eğrisinin anlattığı şekilde önyük ile atım hacmi arasında doğrusal bir ilişki olmakla birlikte; atım hacminin belirlenmesinde hastanın kardiyak fonksiyonu da önemli bir diğer parametredir (22). Kardiyak fonksiyonları farklı olan iki hastanın önyük değişimine vereceği cevap da farklı olacaktır. Aynı önyük durumunda kardiyak fonksiyonu iyi olan hasta belirgin atış hacmi artışı ile cevap verirken; kardiyak fonksiyonu zayıf olan hastada bu cevap sınırlı olacaktır (18,23,24) (şekil 3)



Şekil 3: Kardiyak performansları farklı olan iki hastanın Frank-Starling eğrileri. ΔP : Önyükte meydana gelen değişim (Delta-Preload). ΔSV : Atım hacminde meydana gelen değişim (Delta-Stroke Volume). ([24]’den uyarlanmıştır)

(b). Dinamik Ölçüm Yöntemleri

Statik ölçüm yöntemlerinin sıvı yanıtılığını değerlendirmedeki yetersizliği nedeniyle dinamik ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Dinamik indeksler, kardiyak önyükte kısa süreli bir değişiklik gibi geçici bir tabloya kardiyovasküler sistemin yanıtını değerlendirir ve 3 gruba ayrılmaktadır. Birinci gruptaki indeksler, aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ile intratorasik basınçtaki değişikliklerin neden olduğu kardiyak önyükteki varyasyonlara dayanmaktadır. SPV (Systolic Pressure Variation- Sistolik Basınç Varyasyonu), SVV (Stroke Volume Variation) ve PPV (Pulse Pressure Variation – Nabz Basıncı Varyasyonu) bu grupta yer almaktadır. İkinci gruptaki indeksler mekanik ventilasyonun etkisiyle oluşmakla birlikte atım hacmiyle ilişkili olmayan, vena cava superior çap değişkenliği gibi ölçümleri içerir. Üçüncü grupta yer alan indeksler ise MFC (Mini Fluid Challenge – Mini Sıvı Yükleme), PLR (Passive Leg Raising – Pasif Bacak Kaldırma) testi gibi önyükün redistribüsyonu manevrasına dayanan ölçümlerdir (25). 100ml sıvı bolusu sonrası bunun hastada oluşturduğu atım hacmi değişimini inceleyen MFC ve hastanın venöz yatağındaki kanın redistribüsyonu ile önyük değişimi oluşturarak bunun etkisini inceleyen PLR dışındaki tüm yöntemler kardiyopulmoner etkileşimler üzerinden çalışır (26).

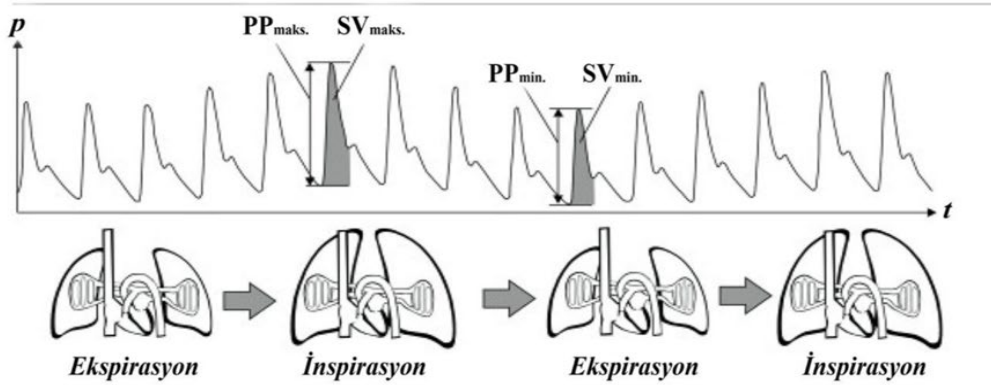
b. Kardiyopulmoner Etkileşimler

Toraks boşluğundaki anatomik konumları nedeniyle kalp ve akciğer etkileşim halinde bulunmaktadır. Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon esnasında transpulmoner basınç (alveolar basınç-plevral basınç) artışı gerçekleşmekte, oluşan hacim değişimi ve toraks duvar kompliyansına bağlı olarak plevral basınçta da artış meydana gelmektedir (27). Yani kalp-akciğer etkileşimi üzerinde transpulmoner basınç ve plevral basınç etkili olarak görülmektedir. Yapılan matematiksel modellemelerde, plevral basınçtaki değişikliklerin, kardiyopulmoner etkileşimler üzerinde transpulmoner basınçtan daha önemli yere sahip olduğu gösterilmiştir (28).

Akciğerlere pozitif basınçlı ventilasyon uygulanırken sırasıyla;

- 1) Sağ kalbin venöz dönüşü ve önyüğü azalır. (Plevral basınç arttığında, sağ atriyum basıncı artar ve venöz dönüşün önünde engel oluşturarak sağ kalbe venöz dönüşü azaltır (29))
- 2) Sağ kalbin ardyüğü artar. (Transpulmoner basınç artışı perialveolar sahadaki vasküler yapılara etki ederek hastanın hacim durumuna göre buradaki arter ve venleri kollabe eder. Böylece ejeksiyonu pulmoner yatağa doğru yapan sağ kalbin ardyüğü de artmış olur (27).)
- 3) Önyüğü azalıp ardyüğü artan sağ kalbin atım hacmi azalır.
- 4) Sol kalbin venöz dönüşü ve önyüğü artar. (Transpulmoner basınç artışıyla kollabe olan perialveolar venöz yapılardan sol kalbe dönen kan miktarı artar (27).)
- 5) Sol kalbin ardyüğü azalır. (Artmış intratorasik basınç ile sol ventrikül ardyüğü azalır)
- 6) Sol kalbe venöz dönüşte artma ve ardyükünde azalma sonucu ilk etapta sol kalbin atım hacmi artar. Ancak birkaç atımdan sonra sağ kalbin azalan atım hacmine bağlı olarak sol kalbin önyüğü azalacak ve sonuçta sol kalbin atım hacmi de azalacaktır.

Sağ kalpte inspiyum sırasında gözlenen değişikliklerin sol kalbe yansması , kanın pulmoner akımda görece daha fazla zaman harcaması nedeniyle sol kalbe birkaç saniye sonra yansır. Böylece, inspiyumun sağ kalbe olan etkisi sonucunda oluşan sol kalbin atım hacmindeki azalma ekspiryum sırasında gözlenecektir. Nabız basıncı atım hacmiyle doğru; arteriyel kompliyans ile ters orantılıdır. Bu nedenle sabit bir kompliyansa, nabız basıncı doğrudan sol ventrikülün atım hacmiyle ilişkilidir. Böylece solunumsal etkilerin sol ventrikülün atım hacminde oluşturduğu değişiklikleri nabız basıncında da izlemek mümkün olacaktır (30).



Şekil 4: Mekanik ventilasyonun arteriyel traseye inspiryum ve ekspiryumdaki etkileri ([24]' den uyarlanmıştır) PP: Pulse Pressure (Nabız Basıncı) SV: Stroke Volume (Atım Hacmi)

c. SVV ve PPV Fizyolojisi

PPV ve SVV, pozitif basınçlı mekanik ventilasyondaki hastalarda sıvı yanıtılığını değerlendirmede kullanılan iki nabız basıncı eğrisi analizidir.

Frank – Starling eğrisine göre, eğer hasta eğrinin dik kısmında ise kalpte meydana gelen önyük değişimine atım hacmi ve nabız basıncı varyasyonunda belirgin değişikliklerle cevap verecektir; eğrinin plato kısmında ise bu varyasyonlar minimal izlenecektir (31). Böylelikle meydana gelen atım hacmi varyasyonu ve nabız basıncı varyasyonu değerlendirilerek sıvı yanıtılığını öngörmek mümkün olmaktadır.

PP (Pulse Pressure- Nabız Basıncı) = (sistolik kan basıncı – diyastolik kan basıncı); inspirasyonla en büyük (PPmax) ekspirasyonla en küçük (PPmin) olmaktadır. PPV aşağıdaki denklemle hesaplanmaktadır.

- $PPV (\%) = 100 * ((PP_{max} - PP_{min}) / [PP_{max} + PP_{min}] / 2)$

PPV için %9 ile %13 arası gri bölge olarak belirlenmiştir ve %13 ten yüksek değerlere sahip hastalar sıvı tedavisine yüksek olasılıkla cevaplıdır (32,33).

SVV; arteriyel basınç eğrisinin sistolik kısmının altında kalan alanın, sol ventrikül atım hacmiyle ilişkili olmasına dayanır. SVV, nabız dalgası analizi ile 30 saniyelik döngü boyunca kaydedilen en yüksek (SVmax) ve en düşük SV değerlerinin (SVmin) arasındaki farkın, 30 saniyelik bir zaman dilimindeki ortalamalarına (SVort) bölünmesiyle hesaplanır.

- $SVV (\%) = 100 * (SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{ort}}$

SVV değeri %10-13'ün üzerinde olan hastalar, sıvı tedavisine atım hacminde anlamlı bir artışla cevap vermektedir (34).

PPV ve SVV kullanımını sınırlandıran bazı durumlar söz konusudur. Spontan solunum varlığında ve basınç destekli ventilasyon uygulanan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir (35). Düşük tidal hacimler torasik basınçta yetersiz varyasyonlara dolayısıyla yetersiz önyük değişikliklerine sebebiyet vereceğinden; tidal hacim 8ml/kg'ın altında olduğunda; havayolu sürücü basıncı 20 cm/H₂O'nun altında olduğunda ve yüksek frekanslı ventilasyon uygulandığında dinamik parametrelerde yanlış negatif sonuçlar gösterilmiştir (36-38). Yapılan çalışmalar; düşük akciğer kompliyansının, bu değer 30-35 ml/cmHO'nun altına düştüğünde, SVV ve PPV'nin etkinliğini azalttığını ortaya koymuştur (39). İntraabdominal basıncın 10.5 mmHg'nın üzerinde olduğu durumlarda ve sağ kalp yetmezliği durumunda pozitif basınç sırasında sağ ventrikülün ardyükünde meydana gelen artış sağ ventrikülün atım hacmini ciddi şekilde azaltarak hasta hipovolemik olmasa bile atım hacmi varyasyonunda belirgin bir yüksekliğe sebep olacağından yanlış pozitif sonuçlar görülmektedir (40, 41). Açık toraks durumunda, plevral basınç değişimi atmosferde kaybolup kardiyovasküler sisteme yansımayaacağından yanlış negatif sonuçlara; aritmilerde ise atım hacmi kardiyopulmoner etkileşimden çok ritim bozukluğundan etkileneceğinden yanlış pozitif sonuçlara rastlanmaktadır (42).

d. Sıvı Tedavisine Yanıtı Öngörmede Kullanılan Cihazlar

Kalp debisini ölçmek için kullanılan yöntemler; invaziv teknikler, minimal invaziv teknikler ve noninvaziv teknikler olarak ayrılabilir.

PiCCO2 transpulmoner termofilüsyon yöntemini kullanan invaziv yöntemlerdendir. Bir santral venöz kateterden enjekte edilen soğuk serumun, tüm pulmoner dolaşımı geçip femoral, aksiller veya brakial artere yerleştirilmiş kataterle ısı değişikliğinin ölçülmesi ile kalp debisi ve atım hacmi hesaplanır. Termofilüsyon yöntemi ile pulmoner ödem hakkında bilgi veren ekstrasvasküler akciğer sıvısı indeksini (EVLWI) ve global diyastol sonu volum indeksini (GEDVI) ölçebilir. PiCCO2'nin transpulmoner termofilüsyon ile ölçtüğü kardiyak output değeri ile pulmoner arter kateterinden ölçülen kardiyak output değeri yüksek oranda korele bulunmuştur (43). Ancak bu monitorizasyon yöntemi hem ileri derecede invaziv girişim gerektirmekte hem de periyodik kalibrasyona ihtiyaç duymaktadır.

Invaziv teknikler yerine arteriyel dalga formu analizi gibi daha az invaziv ve sürekli

ölçüm yapan teknikler sıklıkla tercih edilir olmuştur. Bu yöntemler, arteriyel basınç dalgasının sistolik bölümünün, atım hacmi ile ilişkisine dayanılarak geliştirilen yöntemlerdir ve bu teknolojiyi kullanan cihazların özel arteriyel kateter veya santral venöz kanülasyona gereksinimi yoktur. Fakat bu monitörlerden doğru sonuçların elde edilebilmesi için arteriyel dalga formunun iyi kalitede olması gerekmektedir. Aritmi ve ciddi aortik kapak hastalıkları bu ölçüm sonuçlarını etkilemektedir (44). Vigileo/FloTrac Sensor bu teknolojiyi kullanarak standart bir arter kateteri varlığında SV, CO, SVR ve SVV değerlerini ölçer. Standart bir arteriyel kateter ile kullanılabilmesi ve kalibrasyon gerektirmemesi kullanım avantajları arasındadır. Yapılan çalışmalarda karaciğer yetmezliği ve sepsis gibi hiperdinamik durumlarda cihazın kardiyak output ölçümünde başarılı olduğu ve yaptığı SVV ölçümlerinin sıvı tedavisine yanıtılık konusunda güvenilir olduğu gösterilmiştir (45).

Non invaziv tekniklerden torakal biyoreaktans teknolojisi, torakstaki pulsatil akışa bağlı faz kaymasını belirler ve göğüsteki pulsatil akış büyük çoğunlukla aortadan kaynaklandığından, biyoreaktans sinyali aortik akış ile dolayısıyla kalp debisiyle korelasyon gösterir. Biyoreaktans yönteminin dezavantajları arasında torasik aort deformiteleri ve ciddi aortik regurjitasyon varlığında etkin olarak kullanılamaması yer almaktadır.

3. İnvasküler Volüm Durumu Değişikliklerinin Sonuçları

Perioperatif dönemdeki sıvı uygulamaları ile; doku perfüzyonunu optimize etmek ve kalp hızı, kalp atım hacmi, hemoglobin, oksijen saturasyonu gibi hedef değerleri sağlayabilmek için efektif intravasküler volüm durumunun sağlanması amaçlanmaktadır.

Hem hipovolemi hem de hipervoleminin artmış postoperatif morbidite ile ilişkisi olduğundan, perioperatif dönemde bu iki tablodan da kaçınılarak intravasküler övoleminin sağlanması ideal olandır.

a. Hipovolemi

Cerrahi girişim geçirecek hastaların preoperatif aç bırakılmaları, cerrahi ve anesteziye bağlı vücut sıvı dağılımındaki değişiklikler, postoperatif erken dönemde beslenmeye başlayamama, perioperatif dönemdeki kanama, drenaj ve kusma gibi ek sıvı kayıpları intravasküler volüm kaybına ve mikrosirkülasyonun bozulmasına neden olmaktadır (17).

Mikrosirkülasyonun düzeltilememesi durumunda ise, oksijen transportu ve oksidatif fosforilasyon bozularak, doku hasarı ve organ fonksiyon bozukluğu oluşabilmektedir (46).

Perioperatif dönemde yaşanan hipovolemi ile meydana gelen doku perfüzyon bozukluğu laktik asidoz gibi metabolik bozukluklara neden olmakta ve hastanın temel hemodinamik parametrelerinde bir değişiklik olmasa bile organ hasarına sebebiyet verebilmektedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda; %20-30 oranında kan kaybının meydana geldiği durumlarda doku perfüzyonu ölçülebilir miktarda bozulmasına rağmen kan basıncında minimum değişiklikler gözlenmiştir (47). Brienza ve ark., hedefe yönelik sıvı tedavisi alan ve almayan iki grubu postoperatif dönemde akut böbrek hasarı gelişme sıklığı açısından karşılaştıran çalışmaları değerlendiren bir meta analiz yapmışlardır (48). Böbrek medullası, bu bölgeye olan düşük kan akımı sebebiyle %80 oksijen ekstraksiyon oranına sahiptir ve hipovolemi durumunda hasara en açık olan organdır (49). Meta analizde hedefe yönelik sıvı tedavisi alan grupta akut böbrek hasarı gelişme sıklığı anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur; ancak her iki grupta perioperatif dönemde verilen sıvı miktarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (48). Bu durum verilen sıvı miktarı kadar, sıvının ne zaman verildiğinin de önemini vurgulamaktadır. Hipovolemiye bir süre maruz kalan dokularda normovolemi sağlansa bile, hipovoleminin zararları yine de ortaya çıkacaktır. Bu nedenle hipovoleminin; hipotansiyon gibi geç bir bulguyu vermeden önce fark edilip düzeltilmesi organ hasarının önüne geçilmesi açısından önemlidir. Perioperatif dönemde meydana gelen hipovolemi; organ fonksiyonları için zararlıdır çünkü normal adaptif mekanizmalar periferik vazokonstriksiyon ile kalp ve beyne kan akışının sürdürülmesini sağlarken onarım için kan akımına ihtiyaç duyan diğer organ ve cerrahi dokularda iskemiye neden olur (2).

b. Hipervolemi

Hastalarda perioperatif dönemde hipovolemiden kaçınmaya çalışırken hipervolemiye sebebiyet vermenin de pek çok farklı istenmeyen sonucu olmaktadır. Perioperatif sıvı tedavisine bağlı hipervolemi sık görülen bir tablo olup preoperatif ağırlığın %10'undan fazla artışı olarak tanımlanan bariz hipervolemi durumu morbidite, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite artışı ile ilişkilidir (50).

Hipervolemiye bağlı olarak, özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner ödem gelişebilir; akciğerde artan ekstravasküler sıvının oksijen alışverişini bozması sonucu postoperatif solunum yetmezliği ve pnömoni riski artar. Bağırsakta hücre dışı sıvıdaki artış gastrointestinal ödeme, motilitede azalmaya ve ileusa yol açabilir; ayrıca bağırsak operasyonu olan hastalarda bu ödem anastomoz kaçaklarına sebep olabilir. Masif sıvı uygulaması bağırsak ödemi ile birlikte abdominal kompartman sendromuna ve akut asite

neden olabilir; doku ödemi yara iyileşmesini bozabilir. Aşırı intravasküler sıvı pıhtılaşma faktörlerini seyrelterek pıhtılaşma mekanizmasının bozulmasına neden olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda damar geçirgenliğinden esas sorumlu yapının endotelial glikokaliks tabakası olduğu vurgulanmaktadır ve hipervolemiye bağlı olarak artan ANP salınımının glikokaliks tabakasında hasara sebep olduğu gösterilmiştir (51).

Hipervoleminin hastalarda istenmeyen komplikasyonlara yol açabildiği aşıkardır; bu sebeple perioperatif dönemde gereksiz sıvı resusitasyonundan kaçınmak ve normovolemiyi sağlamak ideal olandır.

4. Perioperatif Sıvı Stratejileri

İntraoperatif dönemdeki sıvı tedavisi, hastanın ameliyat öncesi volüm durumuna, eşlik eden komorbiditelerine, yaşa, anestezi tekniğine, cerrahi tipine ve daha çok da anesteziistin tercihinine göre değişiklik göstermektedir. Klinisyenler arasında günümüzde hala sıvı tedavisinin hangi parametreler göz önüne alınarak ve ne miktarda verilmesi gerektiğine dair fikir birliğine varılamamıştır. İntraoperatif dönemde yapılan sıvı tedavisi liberal, restriktif ve hedefe yönelik sıvı tedavisi olarak 3 gruba ayrılmaktadır.

a. Liberal ve Restriktif Sıvı Tedavisi

Geleneksel liberal sıvı tedavisi; preoperatif dönemde kaybedildiği varsayılan sıvılar, intraoperatif dönemdeki idrar ve kan kaybına ek olarak hissedilmeyen sıvı kayıpları ve cerrahi esnasındaki anatomik olmayan 'üçüncü boşluk' sıvı kayıpları da hesaba katılarak yapılmaktaydı. Günümüzde üçüncü boşluk kavramının varolmadığı gösterilmiştir (52). Bu sıvı rejiminde önyük, ortalama arter basıncı ve kalp debisi gibi parametreler sıvı verilerek korunmaya çalışılırdı ve özellikle batın açılan vakalarda insensibıl sıvı kayıpları ve üçüncü boşluk sıvı kaybı hesaba katılarak çok büyük volümlerde sıvı verilmekteydi. Ancak 2000'li yıllarda; gelişen cerrahi teknikler, ERAS (Enhanced Recovery After Surgery – Ameliyat Sonrası Erken Derlenme) protokolleri ve yapılan çalışmalar sonucu gelişen literatürle birlikte sıvı tedavisine yaklaşım oldukça değişti.

Liberal sıvı tedavisi ile gününbirlik cerrahilerde, batın ve toraks dışı minor ve orta cerrahilerde, postoperatif dönemdeki ağrı ve bulantı kusma şikayetlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (53, 54). Ancak liberal sıvı tedavisiyle ortaya çıkacak hipervoleminin zararlı etkilerini gösteren pek çok çalışma da mevcuttur. Aşırı sıvı tedavisinin herhangi bir sağlık

sorunu olmayan ASA (American Society Of Anesthesiologists) 1 hastalarda dahi negatif sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). Abdominal cerrahilerde liberal sıvı replasmanının, restriktif yaklaşıma kıyasla ciddi komplikasyon artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56). Son yıllarda yapılan çalışmalarda damar geçirgenliğinden esas sorumlu yapının endotelial glikokaliks tabakası olduğu vurgulanmaktadır ve hipervolemiye bağlı olarak artan ANP salınımının glikokaliks tabakasında hasara sebep olduğu gösterilmiştir (51). Liberal rejimlerde meydana gelebilecek hipervolemi ile glikokaliks tabakasındaki hasarlanma sonucu doku ödemi kaçınılmaz olmaktadır. Yine 2016 yılında yapılan bir meta analizde elektif cerrahilerde; restriktif sıvı rejiminde liberal rejime göre operasyon sonrasındaki 30 günlük komplikasyon oranları ile enfeksiyon oranında düşüş ve transfüzyon ihtiyacında azalma tespit edilmiştir (57).

Liberal sıvı rejiminin muhtemel sakıncaları, daha restriktif bir yaklaşıma yönlendirilmesine sebebiyet vermiştir. Zamanla restriktif sıvı rejiminde verilen miktarlar da kademeli olarak azalmış ve postoperatif dönemde sıvı fazlalığını önlemeyi amaçlayan '0 balans' terimi gündeme gelmiştir (58). Restriktif sıvı tedavisi sadece ameliyatta kaybedilen sıvıyı yerine koyarak sıvı yüklenmesini önlemeyi amaçlamaktadır. Bu rejimde; preoperatif dönemdeki açlık süresinden kaynaklanan sıvı kaybının önemsiz düzeyde olduğu ve replase edilmesine gerek olmadığı düşünülmektedir. Anestezi indüksiyonu ve nöroaksiyel bloklarla meydana gelen hipotansiyonlar sıvı tedavisi yerine, gerçekleşme nedenine uygun olarak vazopressor ajanlarla tedavi edilmektedir. Üçüncü boşluk sıvı kaybı olmadığı gerçeği kabul edilip, açık batından buharlaşma yoluyla ve solunumla olan insensible kayıpların da oldukça düşük miktarlarda olduğu hesaba katılarak düşük volumlerde sıvı tedavisi uygulanmaktadır. Olası bir dezavantajı klinik olarak anlaşılmayan hipovolemiye yol açabilmesidir; fazla miktarda restriktif kalındığı durumlarda akut böbrek hasarı gibi istenmeyen tabloların oluştuğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (59, 60). 2018 yılında yayınlanan RELIEF (Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery) çalışmasında; restriktif hasta grubunda akut böbrek hasarı riskinin liberal gruba göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (61). Büyük oranda RELIEF çalışmasının sonuçlarına dayanarak; major cerrahilerde, cerrahi sonunda 1-2 litrelik pozitif sıvı balansını hedefleyen ılımlı liberal bir yaklaşımın gerçekleştirilmesi önerilmektedir (1, 61). Günümüzde cerrahiler ve laparoskopik kolesistektomi gibi daha minor cerrahilerde ise totalde 1-2 litreyi geçmeyecek, daha az miktardaki sıvı tedavisi önerilmektedir (62).

b. Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi

SV, CO gibi kardiyak indeksleri monitorize ederek bireyselleştirilmiş sıvı tedavisi yönetimi olarak tanımlanabilecek hedefe yönelik sıvı tedavisi, özellikle riskli hasta grubunda ve yüksek riskli cerrahilerde önerilmektedir (63, 64).

Bu yaklaşımda kardiyak fonksiyonları değerlendirmek ve sıvı yönetimi için gerekli bilgiler çeşitli cihazlarla sağlanmaktadır. Transpulmoner termodilüsyon yöntemleri gibi invaziv yöntemler, nabız dalga analizleri, özofagus doppler ultrason gibi minimal invaziv yöntemler kullanılarak hastaya uygulanacak sıvı tedavisi yönlendirilmektedir. Kan basıncı düşük olan bir hasta hipervolemik ya da hipovolemik olabilmektedir. Organların hayati fonksiyonlarını sürdürmek için yeterli kan basıncı ve kan akımına ihtiyacı vardır; ancak hipovolemiye fizyolojik cevap akım pahasına basıncı korumak olmaktadır. Bu nedenle atım hacmi gibi akım monitorizasyonu basınç monitorizasyonundan daha kıymetli olmaktadır. Kardiyak cerrahide hedefe yönelik sıvı tedavisinin mortalite ve major komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (65). Hedefe yönelik sıvı tedavisi ve standart sıvı tedavisini karşılaştıran en geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışma olan OPTIMISE (Optimization of Perioperative Cardiovascular Management to Surgical Outcome) çalışmasında, hedefe yönelik sıvı tedavisi alan grupta komplikasyon ve mortalite oranlarında anlamlı fark bulunmamış olsa da, sonrasında yapılan ve 38 çalışmayı içeren meta analiz sonucu yapılan güncellemede hedefe yönelik sıvı tedavisinin postoperatif enfeksiyon oranında azalma ve hastanede kalış süresinde kısalmayı sağladığı gösterilmiştir (66).

5. Radikal Sistektomi Operasyonlarında Sıvı Yönetimi

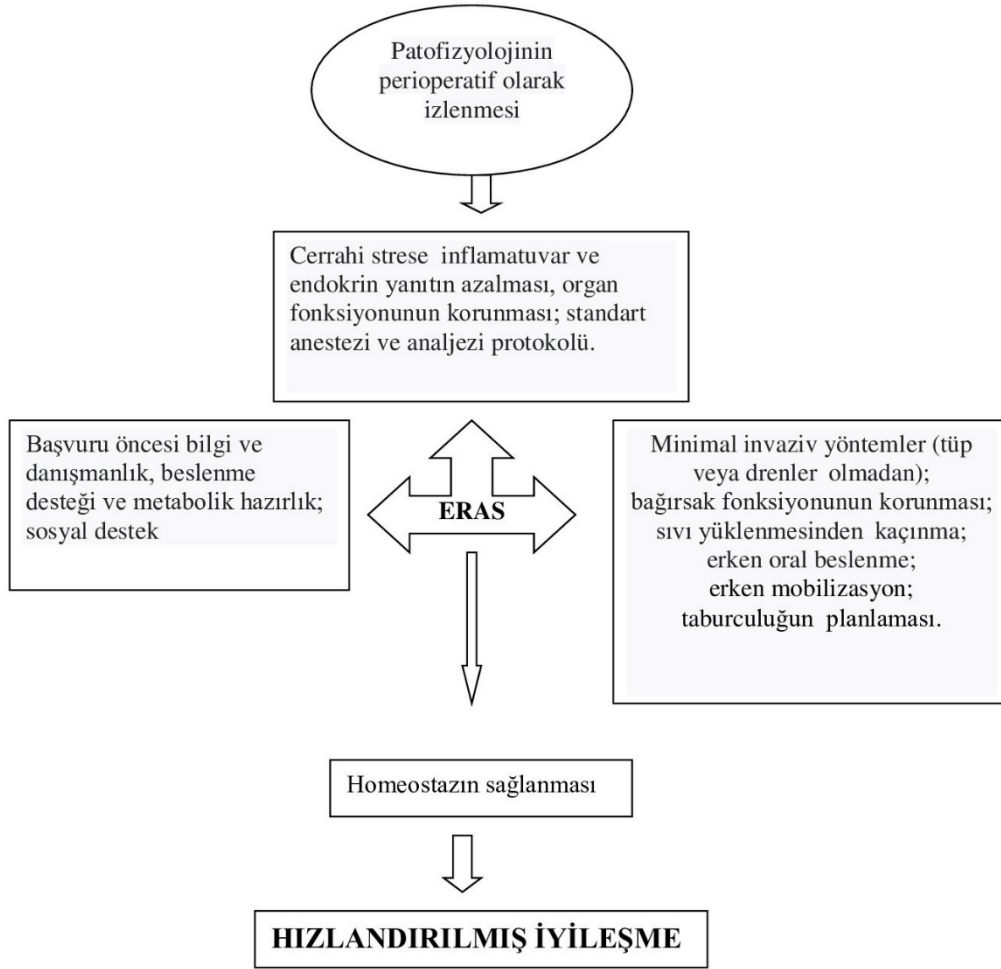
Mesane kanseri, dünyada 9.en sık görülen kanser tipi olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır (67). Mesane, ürotelyum da denilen tranzisyonel epitel ile kaplıdır ve altında düz kas hücrelerinden oluşan kas tabakası yer almaktadır. Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %90'ı bu üroteliyal hücrelerden kaynaklanmaktadır ve bu lokalize vakalarda prognoz oldukça iyidir; ancak düz kas invazyonu söz konusu olduğunda prognoz belirgin kötüleşmektedir (68). Bu tür hastalar için altın standart tedavi yöntemi ise radikal sistektomidir (69).

Radikal sistektomi, cerrahi teknik olarak zor oluşu ve hasta popülasyonunun sıklıkla komorbiditelere sahip ileri yaş grubu hastalar olması nedeniyle komplikasyonların sık görüldüğü bir cerrahidir. Modifiye edilmiş bir Clavien sistemi kullanarak toplanmış verilere göre, 30 günlük ve 90 günlük komplikasyon oranları %58 ve %64 olarak; 90 günlük mortalite

oranları ise %2.7-9 aralığında bulunmuştur (70, 71).

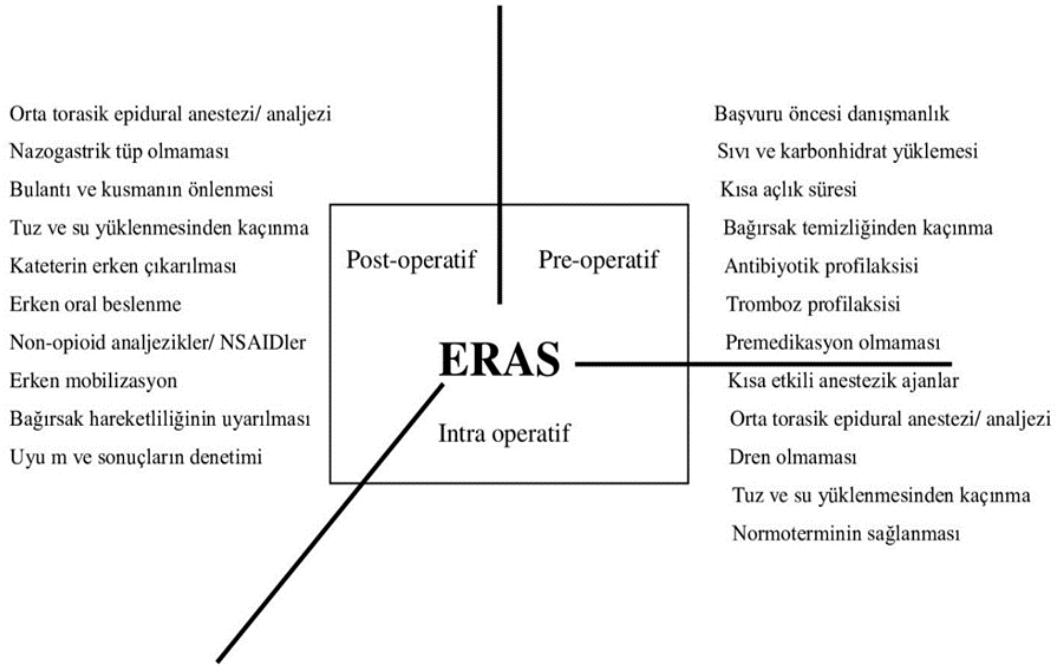
Çeşitli büyük cerrahi prosedürler için; cerrahinin organ fonksiyonları, postoperatif komplikasyon oranları ve hastanede kalış süresi üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için geliştirilen ERAS protokollerine olan ilgi, radikal sistektomiler için de giderek artmıştır.

ERAS protokollerinin ana felsefesi, cerrahi travmanın neden olduğu metabolik stresi azaltmak ve hastaların normal aktivitelerine hızla dönüşünü desteklemektir (72) (Şekil 5).



Şekil 5 : ERAS felsefesi ([72]'dan uyarlanmıştır.)

Preoperatif erken dönemde başlayıp, intraoperatif ve postoperatif dönemi de kapsayan çeşitli uygulamalarla perioperatif bakımı geliştirip, derlenme sürecini iyileştirmeyi amaçlayan bu protokoller, farklı cerrahiler için değişen bazı özellikler gösterse de kabaca aynıdır (Şekil 6) (72).



Şekil 6 : ERAS Protokolleri ([72]'dan uyarlanmıştır.)

Radikal sistektomi vakalarında ERAS protokollerinin uygulandığı çalışmalarda, bağırsak fonksiyonlarındaki geri dönüşün hızlandığı, hastanede kalış süresinde ve hastaneye geri yatış oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (73).

ERAS protokollerinin temel taşlarından biri, organ hipoperfüzyonuna ve sıvı-solüt yüklenmesine sebep olmadan sıvı resüsitasyonunu sağlamaktır; bu nedenle perioperatif dönemde 2.5 kg'dan fazla kilo artışından kaçınılması ve hipovolemiye sebep olmadan restriktif bir yaklaşımla sıfıra yakın sıvı dengesi (0-balans) sağlanması hedeflenmektedir. Yüksek riskli hastalarda ve büyük intravasküler sıvı kaybı beklenen cerrahilerde hedefe yönelik sıvı tedavisi yönetimi önerilmektedir (74). Radikal sistektomi operasyonu planlanan, intraoperatif dönemde özofageal doppler kullanılarak atım hacmi optimizasyonu sağlanan hastalarda, kontrol grubuna göre, yara iyileşmesi ve gastrointestinal komplikasyonlarda belirgin azalma gözlenmiştir (75).

ERAS protokolleri, perioperatif dönemde sıvı ve solüt yüklenmesinden kaçınılmasını önerdiğinden, restriktif sıvı tedavisine yönelim de artmıştır. 2014 yılında, radikal sistektomi operasyonu gerçekleştirilen hastalar üzerinde yapılan çalışmada, intraoperatif dönemde preemptif noradrenalin infüzyonu ile birlikte restriktif sıvı tedavisi uygulanan grupta, daha liberal sıvı yaklaşımı uygulanan gruba göre postoperatif komplikasyonlarda ve hastanede kalış süresinde azalma gözlenmiştir (4).

Tüm bunlarla birlikte sıvı resüsitasyonun nasıl olacağına dair bir görüş birliği, diğer cerrahilerde olduğu gibi radikal sistektomi operasyonlarında da mevcut değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

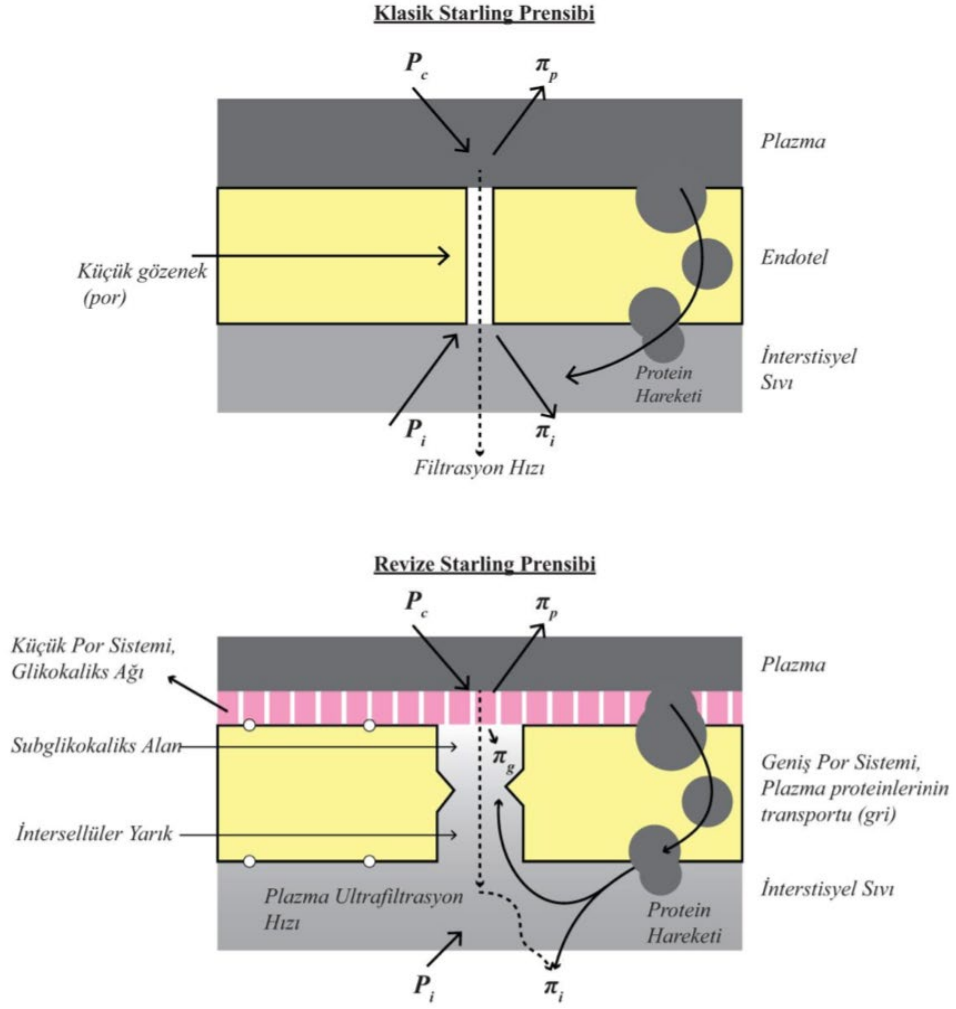
B. SIVI DENGESİ VE ENDOTELYAL GLİKOKALİKS

1. Transvasküler Sıvı Değişimi ve Revize Starling Hipotezi

İlk kez 1896 yılında Starling; bir köpek arka bacağına salin enjekte ederek yaptığı deneylerde, kapiller ve postkapiller venüllerin sıvıyı intersitisiyel alandan absorbe eden yarı geçirgen membranlar şeklinde davrandığını gösterdi (6). Krooh ve arkadaşları, Starling hipotezini insan fizyolojisi üzerinde geliştirdi; refleksiyon katsayısı ve por teorisinin de eklenmesiyle artmış venöz basınç ve azalmış plazma protein konsantrasyonunun klinik pratikte ödemle sonuçlanacağı ortaya çıkarıldı (76-78).

Klasik Starling modeline göre transvasküler sıvı değişimi; hidrostatik ve onkotik basınç gradyanları arasındaki denge sonucunda meydana gelmektedir; kapillerlerin arteriyoller ucunda baskın olan hidrostatik basınç gradyanı ile sıvı intersitisiyel alana filtre olmakta ve venüler ucta baskın olan kolloid onkotik basınç gradyanı ile bu sıvı büyük oranda geri absorbe olmaktadır. Ancak intersitisiyel kolloid osmotik basıncın transvasküler sıvı değişimine olan etkisinin tahmin edilenden çok daha az olduğunun gösterilmesi nedeniyle Klasik Starling modelinin revize edilmesi gerektiği gündeme gelmiştir (79, 80). Kesintisiz kapillerlerden sıvı filtrasyonu tüm damar uzunluğu boyunca gerçekleşmekte, venöz kapillerler ve venüllerden sıvının geri emilimi olmamaktadır. Kapiller kolloid onkotik basınç sıvı filtrasyonuna engel bir güç olmakta ancak sıvının geri absorpsiyonunu sağlayamamaktadır. Filtre edilen sıvının büyük çoğunluğu dolaşıma lenfatik sistemle dönmektedir.

2010 Yılında Levick ve Micel'in yayınladığı Revize Starling Prensibine göre transvasküler yarı geçirgen membran için küçük por sistemi endotelyal glikokaliks tabakasıdır ve bu tabaka endotelyal hücreler arası yarıkları kaplayarak plazma ile neredeyse hiç protein içermeyen bir 'korunmuş bölge' olan subglikokalisiyel tabakayı ayırmaktadır. Revize starling hipotezine göre transkapiller akım belirleyicisi olarak subglikokalisiyel kolloid onkotik basınç intersitisiyel kolloid osmotik basıncın yerini almaktadır. Bu yeni modele göre subglikokalisiyel bölgenin düşük protein oranı, transkapiller sıvı akışının az olmasını sağlamaktadır ve lenfatik sistem ise filtre edilen sıvının dolaşıma geri dönüşünü sağlayarak kritik rol almaktadır (7).



Şekil 7: Klasik ve Revize Starling Modeli ([7]'den uyarlanmıştır.)

Revize Starling denklemi: $J_v = K_f ([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_{sg}])$

J_v : Transkapiller akım/Kapiller filtrasyon

K_f : Filtrasyon katsayısı

P_c : Kapiller hidrostatik basınç

P_i : İnterstiyel hidrostatik basınç

σ : Refleksiye katsayısı

π_c : Kapiller onkotik basınç

π_{sg} : Subglikokalisiyel onkotik basınç

2. Endotelyal Glikokaliks Yapısı ve Fizyolojik Fonksiyonları

EGL (Endothelial Glycocalyx Layer - Endotelyal Glikokaliks Tabakası), damar endotelinin luminal yüzeyinde bulunan, membrana bağımlı glikoproteinler ve proteoglikanlardan oluşan bir ağıdır. Çeşitli glikozaminoglikanlarla ilişkili olup bu moleküller de endotelyal glikokaliks tabakasının volümüne katkı sağlamaktadır. Glikokaliks ve damar endotel hücreleri birlikte ESL'yi (Endothelial Surface Layer- Endotelyal Yüzey Tabakası) oluştururlar. ESL 0.4-1.2 mikrometre kalınlığında olup dolaşımdaki plazma ile bir denge halindedir ve kan ile kapiller duvar arasındaki aktif arayüzdür (81).

Kan ile damar duvarı arasında; vasküler endotel hücreleri ve endotelyal glikokaliks tabakasından oluşan çift bariyer yer almaktadır ve Revize Starling Modelinde vurgulandığı üzere vasküler geçirgenlikten esas sorumlu yapı endotelyal glikokaliks tabakasıdır.

Perioperatif dönemde EGL' nin korunması, perioperatif intersitisiyel ödem oluşumunu ve sonuç olarak doku ödemeine bağlı artmış morbiditeyi önleyecektir (82).

EGL, kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kayma kuvveti olarak tanımlanan 'shear stress' e karşı koruyucu bir faktördür. Artan shear stress ile ESL'den NO (Nitrik Oksit) salınımını meydana gelmekte ve damarlarda dilatasyon sonucu shear stress azalmaktadır (83).

EGL yapısındaki yüksek sülfatlanmış glikozaminoglikan zincirlerinin elektrostatik özellikleri, vasküler geçirgenliğin ve sıvı dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. Negatif yükler kırmızı kan hücrelerinin endotelden dışlanmasını sağlar. Aynı zamanda sağlam endotelyal glikokaliks gövdesi, trombositlerin ve lökositlerin vasküler duvara yapışıklıkla yapışmasına karşı bir bariyer görevi görür. Bu nedenle, damar duvarına trombosit ve lökosit yapışması için EGL dökülmesi gerekli görünmektedir (84).

Glikokaliks ayrıca, oksijen radikallerini temizleyen enzimlere bağlanarak, çeşitli oksidatif stres araçlarının neden olduğu hasara karşı endotel hücrelerini korumada bir role sahiptir (85).

EGL koagülasyonun düzenlenmesinde de rol almaktadır. Antitrombin III, heparin kofaktör II, trombomodülin ve doku faktörü yolağı inhibitörü gibi araçlar, glikokaliks yapısı içinde bağlanır (86).

Son olarak, endotelyal glikokaliks, sitokinlerin hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını zayıflatarak inflamatuvar yanıtı da modüle eder (86).

Şekil 8: Sağlıklı ve Hasarlı Glikokaliks

Şekilde intravasküler volümün; sirküle olmayan glikokaliks hacmini ve sirküle plazma hacmini içermekte olduğu resimlenmektedir. Kırmızı kan hücreleri glikokaliks tabakası tarafından dışlanmaktadır. Glikokaliks tabakasının hasarlanması sonucu glikozaminoglikanların dökülmesi ile serbest plazma volümü artmaktadır. ([8]'dan uyarlanmıştır.)

Bugüne kadar insan çalışmalarından elde edilen kanıtlara göre, EGL'nin diyabet, hiperglisemi, cerrahi, travma ve sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarında hasar alabildiği görülmektedir ve şimdiye kadar adı geçen aracı inflamatuvar mediyatörler arasında CRP (C reaktif protein), adenosin A3 reseptör uyarımı, TNF (Tumor Necrosis Factor), bradikinin, mast hücre triptazı bulunmaktadır (8).

2006 yılında sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada; normoinsülinemik hiperglisemi sağlanan hastalarda endotelial glikokaliks tabakası kalınlığının yaklaşık %50 kadar azaldığı ve bununla eş zamanlı olarak plazma hyaluronan miktarında belirgin artış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hiperglisemik olup NAC (Nasetil sistein) alan ve almayan iki olgu da karşılaştırılmış ve NAC alan hastada glikokaliks tabakasındaki azalmanın ve hyaluronan plazma seviyesindeki yükselişin daha az olduğu görülmüştür. Bir antioksidan olan NAC kullanılması ile bu sonucun gözlenmesi, EGL hasarlanmasında reaktif oksijen radikallerinin katkı sağlamakta olduğunu göstermektedir (95).

Akut hipergliseminin EGL üzerindeki bu etkisinin gösterilmesinden sonra Tip1 diyabet tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; sistemik EGL hacminin uzun süreli tip 1 DM tanısı olan hastalarda normoglisemik hastalara göre oldukça düşük olduğu ve tip 1 DM olup mikroalbuminürik olan hastalarda ise bu düşüklüğün daha belirgin olduğu gösterilmiştir (92).

Yapılan deneysel modellemelerde, hayvan çalışmalarında iskemi/reperfüzyonun endotel glikokaliks hasarına sebep olduğu daha önceki yıllarda gösterilmiştir (96). Rehm ve ark. ise iskemi / reperfüzyonun insan endotelial glikokaliks tabakası üzerine etkisini ilk kez gösteren çalışmayı aortik cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapmışlardır. Aort cerrahisi olup perioperatif global veya rejyonel iskemi yaşayan hastalarda serum heparan sülfat ve syndecan 1 seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir ve bu durum, aortik klempaj ya da CPB'a bağlı iskemi yaşanan cerrahilerde sıklıkla meydana gelen vasküler kaçak ve ödem için, endotelial glikokaliks hasarının bir tetikleyici olduğunu düşündürmektedir (90).

Travma ile meydana gelen hiperinflamasyon, koagülopati ve mortalitenin endotelial glikokaliks hasarı ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için 2011 yılında yapılan prospektif

kohort çalışmasında; travma hastalarında artan endotelyal glikokaliks yıkım ürünü syndecan 1 düzeyinin, bu hastalardaki yüksek sempatoadrenal aktivite ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).

Ciddi sepsis veya septik şok tablosunda olan hastalar ile sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olmayan major abdominal cerrahi geçiren hastalar ve sağlıklı gönüllüleri karşılaştıran bir çalışmada, EGL yıkım ürünlerinden syndecan 1 ve heparan sülfat düzeylerinin sepsisli grupta ve daha az oranda major abdominal cerrahi geçiren hasta grubunda yükseldiği gözlenmiştir. Böylece endotelyal glikokaliks tabakasında meydana gelen hasarın, sepsisli hastalarda ve abdominal cerrahi geçiren hastalardaki nonspesifik kapiller kaçak sendromunu açıklayabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada syndecan 1 ve IL6 (interlökin 6) artışlarında gözlenen korelasyon inflamasyon ile EGL hasarı arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (97).

Hemorajik şokun da endotelyal glikokaliks hasarı yaptığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (98, 99). Hemorajik şok sonrası postkapiller venüllerde EGL hasarlanmasını intravital mikroskop kullanarak gösteren ilk hayvan çalışmasında, kanama sonrası EGL kalınlığında %59 oranında azalma gözlenmiştir (98). Yine sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir hemorajik şok modellemesinde, glikokaliks volümünde anlamlı bir azalma gözlenmiş olup; kan kaybı plazma ile resüsite edildiğinde EGL üzerinde meydana gelen değişikliklerde kısmen geri dönüş izlenmiştir. Bu durum masif kanamada plazma ile resüsitasyonun sağkalıma olan yararının endotelyal glikokalikste bu geri kazanımdan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (99).

4. Endotelyal Glikokaliks Hasarlanmasında Hipervoleminin Etkisi

Hipervoleminin endotelyal glikokaliks tabakası üzerinde hasara sebep olduğu günümüzde sıklıkla tartışılmaya başlamıştır. Bu hasar sonucu meydana gelen doku ödemi, hipervolemi ile ilişkili komplikasyonların sıklıkla sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geleneksel sıvı tedavisi genellikle liberal bir yaklaşım sunarken, fazla sıvı yükü ve doku ödemiyle sonuçlanmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda hipervoleminin hasta sonuçları üzerinde ciddi olumsuz sonuçlara sebebiyet verebildiği ; anastomoz kaçağı, yara yeri iyileşmesinde gecikme, kardiyopulmoner komplikasyonlarda artış, hastanede kalış süresinde, mekanik ventilasyon ihtiyacında ve mortalitede artış gibi sonuçlar doğurabildiği gösterilmiştir (56, 100, 101). Olası bir tetikleyici olarak hipervolemi sonucu oluşan mekanik duvar stresine bağlı kardiyak atriyumdan salınan ANP suçlanmaktadır (102). İzole bir kalp modeli üzerinde

yapılan bir çalışmada , yapay olarak infüze edilen ANP'nin endotelial glikokaliks tabakasında histolojik olarak tespit edilebilen hasarlanma meydana getirerek vasküler permeabilitede artış ve belirgin doku ödemine sebep olduğu gösterilmiştir (103). Yine koroner baypass cerrahisi geçiren hastalarda plazma ANP seviyesindeki artışın, glikokaliks dökülmesinde öncül olduğu gösterilmiştir (104).

%5 human albumin ve %6 HES (hydroxyethyl starch) gibi izoonkotik kolloid infüzyonlarının volüm etkisini ANP'nin hipervolemi esnasındaki yükselişi ile açıklamak mümkündür (88, 105). 'Volüm Etkisi' infüze edilen sıvı bolusunun vasküler sistem içinde daha uzun süre kalan kısmı olarak tanımlanabilir. Doğrudan kan hacmi ölçümlerinde , bu tür kolloidler için %100 oranında bir volüm etkisinin, yalnızca bir miktar kanın geri çekilip aynı miktarda kolloid ile değiştirildiği bir presedür olan akut normovolemik hemodilüsyon ile sağlandığı gösterilmiştir (105).

Normovolemik bir dolaşıma kan alınmadan sıvı verilmesi olan volüm yüklemesinde ise, infüze edilen kolloidin volüm etkisi %40 bulunmuş ve kolloidin yaklaşık %60 kadarının 30 dakika içinde intersitisiyel alana geçtiği gösterilmiştir. İntersitisiyel alana geçerek doku ödemine sebep olan bu kolloid shifti için altta yatan mekanizma; total ESL volümündeki azalmanın da gösterilmesiyle birlikte, endotelial glikokaliks tabakasındaki hasarlanma olarak görülmektedir (88).

Chappell ve ark. akut normovolemik hemodilüsyon sağladıkları ve volüm yüklemesi yaptıkları iki grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında; ANP ile birlikte syndecan 1 ve hyaluronan miktarlarının volüm yüklemesi yapılan grupta belirgin yükseldiğini göstererek aslında bu fenomen için bir açıklama getirmişlerdir: ANP iyatrojenik hipervolemi esnasında kardiyak atriyumdan salınarak endotelial glikokaliks tabakasında dökülmeye sebep olmaktadır (5).

5. Terapötik Bir Hedef Olarak Endotelial Glikokaliks

Endotelial glikokaliks tabakasının temel işlevi, basit bir ifadeyle endoteli kapiller sızıntıya, koagülasyona ve inflamasyona karşı korumaktır. Endotelial glikokaliks bozulması ile vasküler ve endotelial bütünlük kaybı sonucu kapiller permeabilitede artış, doku ödemi, lökosit adhezyonu, platelet agregasyonu, proinflamatuvar bir ortam, hiperkoagübilite ve vasküler reaktivitede azalma meydana gelmektedir. Bu nedenle glikokaliks tabakasını hasara sebep olacak etkenlere karşı korumak ve onarım süreçlerini geliştirmek klinik olarak gerekli ve mantıklıdır. Endotel bütünlüğünün korunması, organ ve doku homeostazisinin

sürdürülmesinde anahtar bir unsur olduğundan, kritik hastalıklarda glikokaliks yapısını korumak yani mikrovasküler bariyer işlevini sürdürmek, mikrodolaşım bozukluğunu ve bununla ilgili klinik sonuçları önlemek gelecekteki bir terapötik hedef haline gelebilir.

Steroid uygulamasının endotelial glikokaliks tabakasını koruduğu hem deneysel hem de klinik ortamda gösterilmiştir (106-108). NAC, lidoflazin, metformin ve sulodeksid uygulamaları ile endotelial glikokalikste iyileşme sağlanmıştır (95, 109-111). Ekzojen NO uygulamasının da glikokaliks restorasyonuna fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (112). Bununla birlikte, insan plazması, albumin içeren plazma, anti trombin, protein C, ekzojen glikokaliks yapısal elemanları (hyaluronik asit ve kondroitin sülfat) veya kolloidlerle glikokaliks tabakasının modülasyonu klinik açıdan daha anlamlı görünmektedir (113-118). Son zamanlarda, düşük molekül ağırlıklı heparinin endotelial glikokaliks dökülmesine bağlı inflamasyonu inhibe ettiği de gösterilmiştir (119).

Tüm bu sayılanların endotelial glikokaliks tabakasına etkili olduğu gösterilmekle birlikte, çalışmalar sadece izole organlarda veya hayvanlar üzerinde yürütüldüğü için insan endotelial glikokaliksini korumak için tavsiye edilmesi mümkün değildir ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

İskemi/ reperfüzyona bağlı endotelial glikokaliks hasarlanmasını önlemek için bazı deneysel stratejiler geliştirilmektedir. Elektif kardiyak cerrahiler gibi iskemik durumlarda iske mi öncesi koruyucu müdahaleler mantıklı görünmektedir; farklı deneysel çalışmalarda hidrokortizon, anti trombin veya sevofluran ile iskemik önkoşullanma yapılması glikokaliks dökülmesini, endotele lökosit ve trombositlerin adhezyonunu azaltmak için önerilmektedir (120-123).

EGL'nin restorasyonu için kesinleşmiş tedavi edici yöntemler mevcut olmadığından korunması ön planda hedeflenmelidir. Sıvı resüsitasyonu esnasında hipervolemiye bağlı ANP salınması ile endotelial glikokaliks hasarlanması meydana geldiği için, EGL koruyucu önlemler dahilinde perioperatif dönemde hastalarda hipervolemiden kaçınılması akılcı yaklaşım olacaktır. Septik şok hastalarında, hızlı ve agresif bir sıvı resüsitasyonunun iske mi/reperfüzyon hasarını arttırdığını ve kötü sonuçlarla ilişkili olabileceğini öngören çalışmalar da mevcuttur (124). İntravenöz sıvının hızlı bir şekilde resüsitasyonunun, özellikle diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ve B-tipi natriüretik peptit seviyeleri tekrarlayan ölçümlerde yüksek bulunan septik şok hastalarında, kardiyak dolum basınçlarında ani bir yükselişe sebep olarak kötü sonuçlarla ilgili olduğu gösterilmiştir (125-127).

Hemorajik şok geçiren hayvanlar üzerinde taze donmuş plazma kullanılmasıyla endotelial glikokaliks tabakası üzerindeki iyileşmenin gözlemlendiği çalışmadan sonra; insan

çalışmalarında, travma hastalarında da bu etkinin gözlenmesiyle, plazmanın EGL üzerinde iyileştirici etkisinin olabileceği şu an için klinik açıdan en önemli konulardan biridir (99, 113). Ancak; izole organ çalışmalarının aksine, hayvan ve insan çalışmalarında yapay kolloidlerin glikokaliks iyileştirilmesinde etkisiz olduğu gösterilmiştir (118, 128). Bununla birlikte plazmaya ait hangi kısmın hangi mekanizmayla glikokaliks korunmasında görev aldığı bilinmemektedir. Bazı yazarlara göre; plazma veya albumin kullanımıyla daha iyi bir volüm ekspansiyonunun sağlanıyor olması ve yine plazmanın endojen olarak heparan sülfat ve syndecan 1 içeriyor olması, endotelyal glikokaliks tabakasındaki bu iyileşmenin nasıl gerçekleşiyor olabileceğini açıklamaktadır (129). Serbest yağ asitlerinin transportunu sağlayarak ve muhtemelen onlarla etkileşime girerek trombositlerin aktivasyonunun inhibisyonu da plazmanın muhtemel koruyucu mekanizmalarından biridir (130).

Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, farklı sıvıların kullanımıyla EGL korunmasına ilişkin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir; bu nedenle daha fazla zarar vermemek adına hipervolemiden kaçınmak en temel önlemlerden birisi olarak değerlendirilmelidir.

EGL için daha az zararlı olabilcek bir anestezi tekniğinin veya anestezik ajanın seçimi de EGL korunmasında bir yol olabilir. Örneğin sevofluranın pre-iskemik olarak uygulanmasının, endotelyal glikokaliks tabakasında hasarlanmayı ve böylece vasküler bariyerde bozulmayı önleyici bir rol alabileceği gösterilmiştir (131-133). Propofolun yüksek doz kullanımının glikokaliks volümünde azalmaya sebep olduğu deneysel bir çalışmada gösterilmiştir (134). Ancak; glikokaliks hasarlanmasını önleyecek herhangi bir anestezik teknik ya da ilacın kullanılmaya başlanabilmesi için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son zamanlarda, parenteral lipid emülsiyon bileşeni fosfolipitlerin de endotelyal glikokaliks bütünlüğünün korunmasında aktif olabileceği ortaya çıkmıştır; ancak hala kanıtlar yetersizdir (135). Sfingozin-1-fosfat, matriks metalloproteinaz bağlı glikozaminoglikan degradasyonunu inhibe ederek endotelyal glikokaliksi korumaktadır; aynı zamanda da fosfoinositid-3-kinaz yolu ile glikokaliks iyileşmesini indüklemektedir (136). Nutrisyon ile ilişkili endotelyal glikokaliks restorasyonu umut verici görünmektedir ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, randomize, çift kör çalışma 09.03.2018 tarihinde Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (2018/374) alındıktan sonra 04/2018 – 06/2020 tarihleri arasında İ.Ü.İ.T.F. Üroloji ameliyathanesinde genel anestezi altında majör ürolojik cerrahi geçiren, onamları alınmış hastalarda gerçekleştirildi. Hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize edildi. Hasta, cerrah ve verileri toplayan gruplara kör kaldı.

A. Hastalar

Aşağıdaki dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışma kapsamına alındı:

1. >18 yaş
2. ASA I-III hastalar
3. Major ürolojik cerrahi geçirecek vakalar
4. İnvasiv arter monitörizasyonu ve santral venöz kateterizasyon yapılacak vakalar
5. Genel anestezi alacak hastalar
6. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Aşağıdaki dahil edilmeme kriterlerine sahip olan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı:

1. <18 yaş
3. Koagülopati varlığı
4. Ciddi kalp, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar. (EF<%35 ve/veya GFR<30, Kre:>2.5 ve/veya bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri)

B. Anestezi Uygulaması

Operasyona alınacak hastalar ameliyathanede standart monitorizasyon yöntemleriyle monitorize edildikten sonra (EKG, non invaziv kan basıncı, puls oksimetre) 0.05 mg/kg midazolam ile sedasyon sağlandı. Tüm hastalara postoperatif dönemde ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla T9-T10 seviyesinden epidural kateter yerleştirildi ve 3 cc %2 Lidokain kullanılarak test dozu yapıldı. Çalışmayı etkileyebilecek hemodinamik yanıtlardan kaçınmak amacıyla intraoperatif dönemde epidural kateterden herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Ardından anestezi indüksiyonu yapıldı (2 mcg/kg fentanil, 2 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rokuronyum) ve minumum alveolar konsantrasyon 0.8-1 olacak şekilde sevofluran, oksijen ve

hava karışımı içinde uygulanarak anestezi idamesi sağlandı. Gerekli olduğunda fentanil ve kas gevşetici ek dozları uygulandı.

C. Hemodinamik Monitorizasyon

Hastaların tümüne EKG, puls oksimetre, invaziv arter monitorizasyonu ve santral venöz kanülasyon işlemi yapıldı. Hastaların kalp tepe atımları (KTA) ve sistolik/diyastolik/ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB), SpO2 değerleri operasyon süresince kaydedildi. Hastalarda mevcut olan invaziv arter kanülasyonu üzerinden Vigileo™ sistemine (Edwards Lifesciences) FloTrac™ Sensör kullanılarak bağlanıldı. Nabız dalga analizi yapan bu sistem ile;

- Atım hacmi (SV – Stroke Volume)
- Atım hacmi indeksi (SVI – Stroke Volume Index)
- Kalp debisi (CO – Cardiac Output)
- Kardiyak indeks (CI – Cardiac Index)
- Atım hacmi varyasyonu (SVV – Stroke Volume Variation)
- Sistemik vasküler rezistans (SVR – Systemic Vascular Resistance)
- Sistemik vasküler rezistans indeksi (SVRI - Systemic Vascular Resistance Index)

değerleri kaydedildi.

D. Solunumsal Parametreler

Tüm hastalar genel anestezi altında mekanik ventilasyonda, volüm kontrollü modda; tidal volüm ideal vücut ağırlığı esas alınarak 6-8 ml/kg ve PEEP:5 cmH₂O olacak şekilde ventile edildi. Solunum sayısı ETCO₂ (End-Tidal Karbondioksit) düzeyi 35-40 mmHg olacak şekilde ayarlandı.

E. İntraoperatif Sıvı Tedavisi

Hastalar kapalı zarf yöntemiyle liberal ve restriktif sıvı tedavisi alacak şekilde iki gruba ayrıldı. Restriktif grupta hastalara 2 ml/kg/saat Laktatlı Ringer ve 2 mcg/kg/saat dozunda

norepinefrin infüzyonuna başlandı. Hipotansiyon olması durumunda norepinefrin dozu 8 mcg/kg/saat'e kadar çıkıldı. Norepinefrin dozu 8 mcg/kg/saat olmasına rağmen ortalama arter basıncı 65 mmHg altında kalan hastalara 250 ml bolus Laktatlı Ringer verildi.

Liberal grupta ise 10 ml/kg/saat dozunda Laktatlı Ringer ile sıvı resüsitasyonuna başlandı. OAB<65 mmHg olan hastalara 250 ml Laktatlı Ringer bolus olarak verildi. Tablonun sebat etmesi durumunda 250 ml sıvı bolusları 10 keze kadar tekrar edildi.

Her iki hasta grubunda da takiplerde ölçülen kan kaybı miktarı > 500 cc olduğunda; kaybedilen kan volümü eşit miktardaki %6 HES ile replase edildi. Maksimum 1000 cc %6 HES kullanıldı.

Hemoglobin değeri <8 mg/dl olduğunda (iskemik kalp hastalığı bulunanlarda hemoglobin <10 mg/dl olduğunda) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı.

REKSTRİKTİF GRUP	LİBERAL GRUP
2ML/KG/SAAT RL + 2 MCG/KG/SAAT NOREPİNEFRİN (0.03 mcg/kg/dk)	10 ML/KG/SAAT RL
MAP< 65 MMHG OLURSA NOREPİNEFRİN DOZUNDA ARTIŞ (8 mcg/kg/saat'e kadar (0.15 mcg/kg/dk))	MAP<65 MMHG İSE 250 ML RL BOLUS
NOREPİNEFRİN DOZU 8 MCG/KG/SAAT OLMASINA RAĞMEN MAP<65 MMHG İSE 250 ML BOLUS RL	BOLUS RL 250 ML MAKSİMUM 10 KEZ
HER İKİ GRUPTA DA TAKİPLERDE ÖLÇÜLEN KAN KAYBI >500 CC OLDUĞUNDA; KAYBA EŞİT MİKTARDA %6 HES İLE REPLASMAN (Maksimum 1000 cc %6 HES replasmanı)	
HER İKİ GRUPTA DA HEMOGLOBİN<8 MG/DL OLDUĞUNDA (İskemik kalp hastalarında hemoglobin<10 mg/dl olduğunda) ES İLE REPLASMAN	

Şekil 9: Liberal ve Restriktif Gruplar İçin İntraoperatif Sıvı Tedavisi Protokolü

F. Kan Örneklerinin ve Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri, ek hastalık ve kullanmakta oldukları ilaçları, ASA kategorileri, preoperatif hemoglobin, hematokrit, CRP, kreatinin, albumin ve total protein değerleri kaydedildi. Ameliyat sonunda her iki grupta toplamda replase edilen kristalloid ve kolloid miktarları, yapılan kan transfüzyonları ile vazopressör kullanımları, anestezi ve operasyon süreleri kaydedildi.

SAB, DAB, OAB ve KTA takip edilerek kaydedildi. Operasyon boyunca standart monitorizasyona ek olarak FloTrac sensör ile yapılan kardiyak hemodinamik ölçümler 30 dakikalık aralıklarla kaydedildi (CO, CI, SV, SVI, SVV, SVR, SVRI); ancak bu değerlere kör kalındı ve her bir grup için planlanan şekilde sıvı tedavisi protokolüne devam edildi.

ANP ve glikokaliks yıkım ürünleri olan, heparan sülfat, hyaluronan ve syndecan 1 düzeylerini değerlendirmek üzere, anestezi indüksiyonundan hemen sonra, bazal değerleri görmek için ilk kan örneği alındı. Operasyon sonunda, sıvı resüsitasyonu tamamlandıktan sonra ise ikinci kan örneği alındı.

Postoperatif 24.sa ve 48.sa de' kan örnekleri alınarak hastaların hemoglobin, hematokrit, trombosit, albumin, CRP ve kreatinin değerleri tetkik edildi.

Postoperatif 24.sa ve 48.sa'e kadar hastalara replase edilen kristalloid, kolloid miktarı, kan ve kan ürünleri [eritrosit süspansiyonu (ES) ve taze donmuş plazma (TDP)] ile total idrar çıkışları kaydedildi.

Tüm hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, kardiyak, respiratuvar, gastrointestinal, üriner, nörolojik, enfeksiyöz komplikasyonları ve yara yeri komplikasyonları takip edilerek kaydedildi.

G. Kan Örneklerinin Analizi

Operasyon başlangıcında ve operasyon sonunda olmak üzere iki ayrı zamanda bir kuru ve bir EDTA'lı olmak üzere alınan 2 tüp kan örneği İstanbul Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Bölümüne gönderildi ve uygun şekilde saklanarak serumu ayrıştırıldı.

Serum örneklerinden;

Human Syndecan-1/CD138 (SDC1),

Human Heparan Sulfate (HS),

Human Hyaluronic acid (HA),

Human Atrial Natriuretic Peptide (ANP) moleküllerinin düzeylerine ELİSA yöntemi ile bakıldı.

ELİSA yöntemi

Serum

5cc'lik kuru tüplere alınan kan 3500 RPM de santrifüj edilerek 2 cc lik mikrosantrifüj tüplerinde -80°C de saklandı.

Human Syndecan-1/CD138 (SDC1),

Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti-Human Syndecan kaplanmıştır. Standart ve örnekler içinde bulunan Human Syndecan kuyucuklar içinde bulunan anti-Human Syndecan 'a bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti-Human Syndecan antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda Human Syndecan-IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asid ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti-Human Syndecan standart solüsyonundan hazırlanır ve Human Syndecan serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

Human Heparan Sulfate (HS),

Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti- Human Heparan Sulfate kaplanmıştır. Standart ve örnekler içinde bulunan Human Heparan Sulfate kuyucuklar içinde bulunan anti-Human Heparan Sulfate 'a bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti- Human Heparan Sulfate antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda Human Heparan Sulfate - IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asid ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti- Human Heparan Sulfate standart solüsyonundan hazırlanır ve Human Heparan Sulfate serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

Human Hyaluronic acid (HA),

Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti- Human Hyaluronic acid kaplanmıştır. Standart ve örnekler

içinde bulunan Human Hyaluronic acid kuyucuklar içinde bulunan anti- Human Hyaluronic acid 'a bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG-HRP ilave edilir ve bunlar anti- Human Hyaluronic acid antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda Human Hyaluronic acid - IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asid ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti- Human Hyaluronic acid standart solüsyonundan hazırlanır ve Human Hyaluronic acid serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

Human Atrial Natriuretic Peptide (ANP),

Serum düzey tayini

Mikrokuyucuklar içine insan anti- Human Atrial Natriuretic Peptide kaplanmıştır. Standart ve örnekler içinde bulunan Human Atrial Natriuretic Peptide kuyucuklar içinde bulunan anti- Human Atrial Natriuretic Peptide 'a bağlanır. Bağlanmamış HSP dışı antikorlar yıkama ile uzaklaştırılır. Her kuyuya IgG- HRP ilave edilir ve bunlar anti- Human Atrial Natriuretic Peptide antikorları ile bağlanır. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırılır. HRP ile reaktif olan substrat solüsyonu her bir kuyuya ilave edilir. Örnek ve standartlarda Human Atrial Natriuretic Peptide - IgG pozitif olan kuyularda renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asid ilave edilerek durdurulur ve absorbansı 450 nm de ölçülür. Standart bir eğri anti- Human Atrial Natriuretic Peptide standart solüsyonundan hazırlanır ve Human Atrial Natriuretic Peptide serum konsantrasyonu bu standart eğri ile karşılaştırarak belirlenir.

Elisa Protokolü

Prosedür

-80°C'den çıkarılan örnekler önce -20°C'ye daha sonra +4°C'ye alınarak serumların kademeli olarak çözünmesi sağlandı.

Solüsyonların hazırlanması

1-Yıkama Tamponu

30X Yıkama solüsyonu distile su ile 1X olacak şekilde dilue edilir ve yıkama aşamalarında bu solüsyon kullanılır. Hazırlanan yıkama tamponu +2 ile +25 derece arasında 30 gün saklanabilir.

2-Analiz Tamponu

5 ml konsantre analiz tamponu (20X)100 ml ye distile su ile tamamlanır. Hazırlanan analiz tamponu 2-8 derece arasında 30 gün saklanabilir.

3-Biotin konjugat

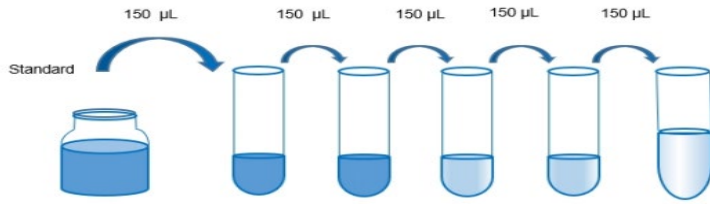
60 mikrolitre konsantre biotin konjugat (100X) 6 ml ye analiz tampon ile tamamlanır. Hazırlanan biotin-konjugat 30 dakika içinde kullanılması gerekir.

4-Avidin-HRP

60 mikrolitre konsantre avidin-HRP solüsyonu (200X) 12 ml ye analiz tampon ile tamamlanır. Hazırlanan avidin-HRP 30 dakika içinde kullanılması gerekir.

5- Human Syndecan-1/CD138 (SDC1), Human Heparan Sulfate (HS), Human Hyaluronic acid (HA), Human Atrial Natriuretic Peptide (ANP) standartları oluşturulur.

Distile su eklenilmesi ile insan Human Syndecan-1/CD138 (SDC1), Human Heparan Sulfate (HS), Human Hyaluronic acid (HA), Human Atrial Natriuretic Peptide (ANP) standartı oluşturulur. Sulandırma miktarları standart şişelerin üzerinde etiketlerde belirtilmiştir. Oluşturulan standartların konsantrasyonu 1000 pg/ml dir. Standartlar oluşturulduktan hemen sonra kullanılmalı ve depolanmamalıdır.



Her tüpe 150 ul Standart Diluent eklendikten sonra; stok standart tüpünden 150 ul seri dilüsyon ile görseldeki gibi dağıtılır. Her aşamadan önce pipetaj yapılarak eşit dağılması sağlanır.

6-Kontroller

Liyofilize kontrol içine 800 mikrolitre distile su eklenmesi ile oluşturulur. Kontroller -20 °C de saklanır.

7- Renk veren solüsyonların eklenmesi: Mavi renk, yeşil renk, kırmızı renk

I. sulandırma

Standart ve örnek dilüsyonu eklemeyen önce mavi boya uygun dilüsyonda (1:250) eklenir.

II. biotin konjugat

Konsantre Biotin konjugatı sulandırmadan önce son konjugat dilüsyonu için 60 mikrolitre yeşil boya 6 ml analiz tampon içine eklenir.

III. Avidin -HRP

Konsantre avidin- HRP oluşturmadan önce 48 mikrolitre kırmızı boya 12 ml analiz tampon içine eklenir.

Assay Prosedürü

1. Çalışmaya başlamadan önce tüm gerekli reaktifler hazırlanır.
2. Hazırlanan standart tüplerinden belirlenen kuyulara 50 µL standart eklenir.
3. Örneklerin test edileceği kuyulara 40 µL sample diluent eklenir. Aynı kuyulara 10 µL örnek eklenir. Blank olarak belirlenen kuyu boş bırakılır.
4. Plate bir sealer ile kapatılarak ve 37 ° C'de 45 dakika inkübe edilir.
5. İnkubasyon sonrasında tüm kuyulardaki örnekler aspire edilir. 250 µL yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkama yapılır. 5. yıkama sonrasında plate bir filtre kağıdı üzerine ters çevirilerek kalan yıkama solüsyonundan arındırılır.
6. Blank kuyusu dışındaki tüm kuyulara 50 µL HRP-Konjugat saptama antikoru eklenir.
7. Plate yeni bir sealer ile kapatılır ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edilir.
8. Yıkama işlemini 5. adımdaki gibi beş kez tekrarlanır.
9. Her kuyuya 50 µL kromojen A çözeltisi ve arkasından 50 µL bir kromojen B çözeltisi eklenir. Hafifçe karıştırılır ve 15 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edilir. Bu aşamada ışıktan korunur.
10. İnkübasyon sonrası her kuyuya 50 µL Stop Solution eklenir. Kuyulardaki rengin maviden sarıya değişimi gözlemlenir.
11. Optik Yoğunluğu (O.D.), 450 nm'de **Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific™)** kullanarak okuma yapılır.

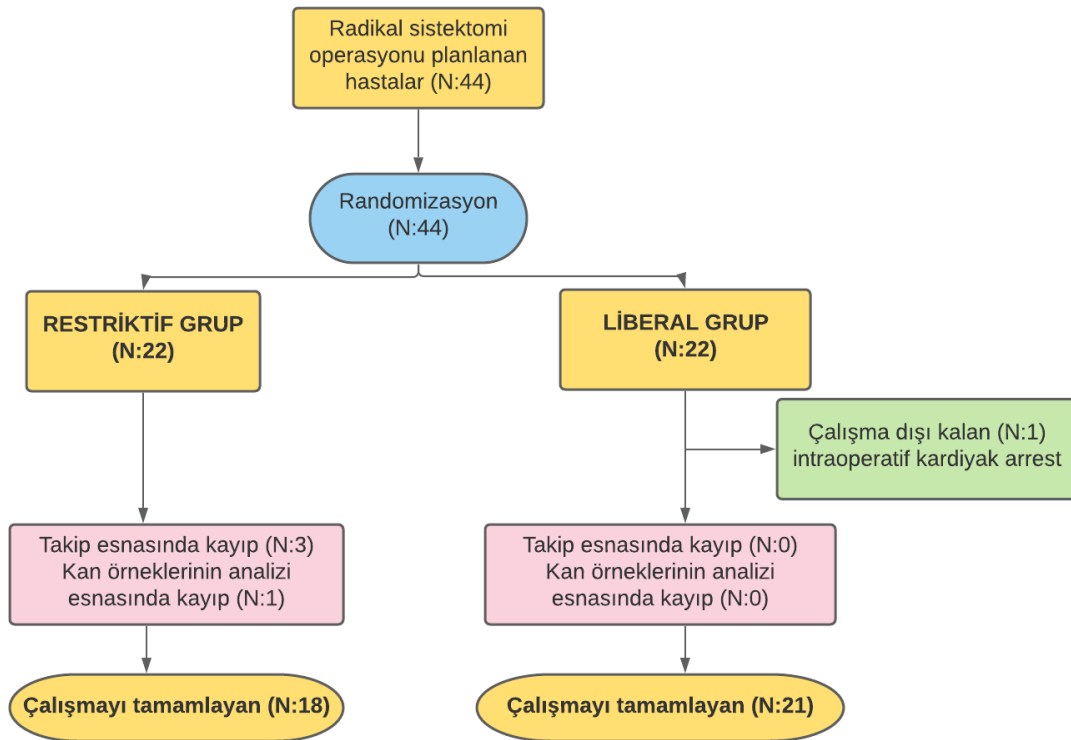
H. İstatistiksel Analiz

İki taraflı güven aralığı ile örneklem boyutu hesaplandı. 0.80 güç, 0.05 hata ve ANP ortalamalarından yola çıkarak 0,2'lik bir standart sapma için her bir gruptan 16 hastaya ihtiyaç duyulduğu hesaplandı. Veri toplama sırasında %15'lik bir kayıp olabileceği göz önüne alındığında çalışmaya en az 37 hasta alınmasına karar verildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistic Packet of Social Science (SPSS 21.0) yazılım programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler ve tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde sürekli veriler normallik dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Normal dağılımında olan verilerin ortalama $\pm$ standart sapmaları kullanıldı.

Hasta içinde veri gruplarının oluşturulmasında normal dağılıma uygun olup iki grup arası sayısal karşılaştırmalarda Student t testi kullanıldı. Grup içinde tekrarlı ölçümlerde repeated Anova testi kullanıldı. Hasta gruplarında kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare ve Fisher'ın kesin testi kullanıldı. P değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmamız, 04/2018 – 06/2020 tarihleri arasında, İ.Ü.İ.T.F. Üroloji ameliyathanesinde; 18'i restriktif gruptan, 21'i liberal gruptan olmak üzere radikal sistektomi ileal loop /ortotopik mesane operasyonu geçiren toplam 39 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında liberal gruptan çalışmaya dahil edilmesi planlanan bir hasta intraoperatif dönemde aritmi ve sonrasında kardiyak arrest gelişmesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Restriktif gruptan 4 hasta ise takip ve kan örneklerini analizi esnasında kayıp sebebiyle çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil 10).



Şekil 10: Çalışma akış şeması

A. Hastalara Ait Demografik ve Klinik Özellikler

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler Tablo 1’de belirtilmiştir.

ÖZELLİKLER	RESTRIKTİF GRUP (n:18)	LİBERAL GRUP (n:21)	p değeri
CİNSİYET (K/E)	3/15	4/17	0.37
YAŞ (yıl)	62.29±9.52	64.41±10.66	0.52
KİLO (kg)	82.82±16.70	71.82±11.73	0.02*
BOY (cm)	171.35±9.99	167.23±7.09	0.14
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	29.19±20.22	27.18±19.33	0.67
ASA II	13	15	0.88
ASA III	5	6	0.88
HİPERTANSİYON	10	10	0.40
DİYABETES MELLİTUS	2	3	0.86
İSKEMİK KALP HASTALIĞI	2	2	0.87
KOAH	2	3	0.86
SİGARA ÖYKÜSÜ	10	13	0.98

Tablo 1: Hastalara ait demografik ve klinik özellikler. *p<0.05

Restriktif grupta 3 kadın, 15 erkek; Liberal grupta 4 kadın, 17 erkek bulunmaktadır ve gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Yaş ortalaması Restriktif grupta 62.29±9.52 yıl; Liberal grupta 64.41±10.66 yıl olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). Restriktif grupta kilo ortalaması 82.82±16.70 kg, Liberal grupta ise 71.82±11.73 kg olarak bulunmuştur. Kilo dağılımı açısından Liberal grupta hastaların ortalama kilosu Restriktif gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0.02).

Boy ortalaması Restriktif grupta 171.35±9.99 cm; Liberal grupta 167.23±7.09 cm, vücut kitle indeksleri ise Restriktif grupta 29.19±20.22 kg/m²; Liberal grupta 27.18±19.33 kg/m² olarak bulunmuştur. Gruplar arasında boy ortalaması ve vücut kitle indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemiştir (p>0,05).

ASA skorları incelendiğinde Restriktif grupta 13 hasta ASA II, 5 hasta ASA III; Liberal grupta ise 15 hasta ASA II, 6 hasta ASA III olup, gruplar arasında ASA skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; Restriktif grupta ve Liberal grupta 10 hastada hipertansiyon; Restriktif grupta 2, Liberal grupta 3 hastada diyabetes mellitus; Restriktif grupta ve Liberal grupta 2'ser hastada iskemik kalp hastalığı; Restriktif grupta 2, Liberal grupta 3 hastada KOAH bulunmaktadır. Restriktif grupta 10 hasta, Liberal grupta ise 13 hasta sigara içicisi olarak bulunmuştur. Ek hastalıklar ve sigara içiciliği açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

B. İntraoperatif Parametreler ve Hemodinamik Veriler

Tablo 2'de Liberal ve Restriktif gruplarda operasyon ve anestezi süreleri, hastalara intraoperatif dönemde uygulanan sıvı tedavisi, kan ve kan ürünleri miktarı, vazopressör kullanımı olup olmadığı gösterilmiştir.

	RESTRIKTİF GRUP (N:18)	LİBERAL GRUP (N:21)	p değeri
ANESTEZİ SÜRESİ (dk)	350.21±85.47	336.57±75.12	0.18
OPERASYON SÜRESİ (dk)	322.5±80.14	296.76±69.81	0.15
KRİSTALLOİD MİKTARI (ml)	1105.88±319.12	3790.90±1078.75	<0.0001**
KOLLOİD MİKTARI (ml)	485±209.56	769.23±330.11	0.013*
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU (Ü)	1.86±0.89	2.33±1.62	0.06
TAZE DONMUŞ PLAZMA (Ü)	1.22±0.43	1.42±0.78	0.05
VAZOPRESSÖR KULLANIMI	18	4	<0.0001**

Tablo 2: İntraoperatif parametreler. * $p < 0.05$, ** $p < 0,001$

Restriktif grupta anestezi süresi ortalama 350.21±85.47 dk; Liberal grupta ortalama 336.57±75.12 dk; operasyon süreleri ise Restriktif grupta ortalama 322.5±80.14 dk, Liberal grupta ortalama 296.76±69.81 dk bulunmuş olup, anestezi ve operasyon süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İntraoperatif dönemde verilen kristaloid miktarı Liberal grupta, Restriktif gruba (3790.90±1078.75 ml, 1105.88±319.12 ml) göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). İntraoperatif dönemde verilen kolloid miktarları açısından

değerlendirildiğinde Liberal grupta, Restriktif gruba göre (769.23 ± 330.11 ml, 485 ± 209.56 ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.013$).

İntraoperatif dönemde Restriktif gruba 1.86 ± 0.89 Ü, Liberal gruba 2.33 ± 1.62 Ü ES verilmiştir. İntraoperatif dönemde verilen TDP miktarları ise Restriktif grupta 1.22 ± 0.43 Ü, Liberal grupta 1.42 ± 0.78 Ü bulunmuştur. İntraoperatif dönemde verilen ES ve TDP miktarları açısından gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Restriktif grupta 18 hastada; Liberal grupta 4 hastada intraoperatif dönemde vazopressör kullanılmıştır. Vazopressör kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gösterilmiş olup, Restriktif grupta yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$).

	RESTRIKTİF GRUP (N:18)	LİBERAL GRUP (N:21)	p değeri
KALP TEPE ATIMI (vuru/dk)			
operasyon başlangıcı	77.11 ± 17.84	76.72 ± 12.53	0.93
30.dk	73.00 ± 14.72	70.72 ± 12.53	0.60
60.dk	68.41 ± 15.35	68.50 ± 13.26	0.98
90.dk	69.05 ± 14.23	69.40 ± 13.26	0.92
120.dk	76.76 ± 13.65	68.77 ± 11.33	0.45
operasyon sonu	78.31 ± 6.77	82.82 ± 10.71	0.14
ORTALAMA ARTER BASINCI (mmHg)			
operasyon başlangıcı	88.17 ± 19.16	92.45 ± 25.90	0.57
30.dk	83.41 ± 15.67	84.68 ± 13.87	0.79
60.dk	79.23 ± 12.57	85.27 ± 13.65	0.16
90.dk	83.58 ± 11.62	84.54 ± 16.08	0.83
120.dk	84.00 ± 8.97	81.40 ± 15.84	0.55
operasyon sonu	71.43 ± 14.94	75.82 ± 11.85	0.31
ATIM HACMİ (ml/vuru)			
operasyon başlangıcı	69.76 ± 20.58	58.61 ± 16.02	0.08
30.dk	71.58 ± 24.65	64.61 ± 17.00	0.33
60.dk	69.11 ± 23.54	61.00 ± 17.40	0.25

90.dk	71.00±18.01	60.00±13.59	0.049*
120.dk	66.23±19.76	65.83±13.84	0.94
operasyon sonu	77.37±24.67	71.21±17.32	0.36
ATIM HACMİ İNDEKSİ (ml/m²/vuru)			
operasyon başlangıcı	39.17±15.88	38.31±10.31	0.83
30.dk	37.11±16.38	38.90±9.02	0.66
60.dk	37.64±11.81	36.90±10.88	0.84
90.dk	39.29±13.45	34.22±9.58	0.17
120.dk	36.00±13.28	40.36±10.34	0.25
operasyon sonu	45.25±14.25	38.60±10.37	0.10
KALP DEBİSİ (L/dk)			
operasyon başlangıcı	5.20±2.03	4.66±4.46	0.38
30.dk	5.33±2.10	5.00±1.39	0.59
60.dk	4.61±2.44	4.40±1.59	0.70
90.dk	4.80±1.45	4.14±0.91	0.12
120.dk	4.80±1.36	4.43±1.20	0.42
operasyon sonu	6.00±2.06	5.39±1.56	0.37
KARDİYAK İNDEKS (L/dk/m²)			
operasyon başlangıcı	2.76±0.90	2.66±1.06	0.75
30.dk	2.72±0.85	2.71±0.91	0.97
60.dk	2.36±0.52	2.55±0.90	0.46
90.dk	2.50±0.53	2.48±0.64	0.94
120.dk	2.41±0.47	2.67±0.87	0.29
operasyon sonu	3.20±1.14	2.88±0.78	0.30
ATIM HACMİ VARYASYONU (%)			
operasyon başlangıcı	13.33±7.40	10.73±3.45	0.15
30.dk	12.46±5.82	10.95±3.67	0.33
60.dk	13.33±4.89	13.26±4.94	0.96
90.dk	13.53±3.44	13.00±5.26	0.73
120.dk	15.06±5.40	12.86±4.29	0.17

operasyon sonu	11.06±5.17	12.43±4.96	0.40
SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS (dyne. sn. cm-5)			
operasyon başlangıcı	1181.76±417.70	1338.15±371.59	0.27
30.dk	1270.15±428.48	1433.89±422.88	0.29
60.dk	1353.07±537.77	1348.36±277.40	0.97
90.dk	1382.07±609.45	1451.94±379.12	0.69
120.dk	1375.15±515.76	1212.36±515.76	0.28
operasyon sonu	1036.33±366.34	1132.43±330.37	0.47
SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS İNDEKSİ (dyne. sn. cm-5/m2)			
operasyon başlangıcı	32179.14±545.22	2222.56±738.27	0.85
30.dk	2157.21±546.96	2182.76±674.84	0.90
60.dk	2413.57±668.94	2193.30±616.37	0.31
90.dk	2260.71±791.12	2392.30±838.92	0.63
120.dk	2321.14±659.25	2270.39±659.25	0.83
operasyon sonu	1810.22±641.76	2049.22±626.60	0.26

Tablo 3: İntraoperatif hemodinamik parametreler * p<0.05

İntraoperatif dönemdeki hemodinamik parametreler incelendiğinde; KTA ve OAB operasyon başlangıcı, 30., 60., 90., 120.dk ve operasyon sonunda ölçülen değerlerinin, Liberal ve Restriktif gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0.05).

Atım hacminin operasyonun 90.dk'sında ölçülen değeri, Restriktif grupta, Liberal gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.049). Diğer zamanlardaki atım hacmi ölçümleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır (p >0.05).

Liberal ve Restriktif gruplar arasında; operasyonun başlangıcı, 30., 60., 120. dk ve operasyonun sonunda ölçülen; atım hacmi indeksi, kalp debisi, kardiyak indeks, atım hacmi varyasyonu, sistemik vasküler rezistans ve sistemik vasküler rezistans indeksi değerleri incelendiğinde; istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p >0.05).

C. Preoperatif dönem, Postoperatif 1. ve 2. gün Hastaların Kreatinin ve Diğer Laboratuvar Değerleri

Tablo 4'te her iki grubunun operasyon öncesi ve sonrasındaki 1. ile 2. gün kreatinin değerlerinin grup içi değişimi ve iki grubun karşılaştırılması gösterilmiştir. Diğer laboratuvar değerlerindeki değişimler ise Tablo 5'te bulunmaktadır.

KREATİNİN (mg/dL)	Preoperatif	Postoperatif 1.gün	Postoperatif 2.gün	p değeri
Restriktif Grup (N:18)	1.02±0.25	1.23±0.35	1.10±0.32	0.91
Liberal Grup (N:21)	1.29±0.45	1.30±0.51	1.31±0.55	0.88
p değeri	0.80	0.84	0.96	

Tablo 4: Preoperatif, postoperatif 1. ve 2. gün serum kreatinin düzeyi değişimi.

Liberal ve Restriktif gruplar arasında; preoperatif, postoperatif 1. ve 2. gün serum kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Hem Restriktif grupta, hem de liberal grupta grup içi preoperatif, postoperatif 1. ve 2.gün serum kreatinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

	RESTRIKTİF GRUP (N:18)	LİBERAL GRUP (N:21)	p değeri
PREOPERATİF			
Hemoglobin (g/dL)	12.24±2.34	12.15±2.19	0.96
Hematokrit (%)	37.36±7.12	36.22±6.32	0.67
Trombosit (103/mm ³)	271388.23±109936.51	253254.54±71117.74	0.90
Albumin (g/dL)	3.98±0.45	4.15±0.82	0.69
Total Protein (g/dL)	6.67±1.01	6.58±1.10	0.62
Üre (mg/dL)	35.26±7.81	49.89±8.21	0.23
Kreatinin (mg/dL)	1.02±0.25	1.29±0.45	0.80
C-reaktif Protein (mg/dL)	6.38±5.35	7.99±6.07	0.22
POSTOPERATİF 1. GÜN			
Hemoglobin (g/dL)	10.21±1.69	9.92±2.24	0.96
Hematokrit (%)	30.92±5.18	28.98±4.28	0.11

Trombosit (103/mm ³)	216588.23±67760.86	201718.18±62791.64	0.67
Albumin (g/dL)	3.23±0.38	2.95±0.39	0.29
Total Protein (g/dL)	5.60±0.76	5.01±0.46	0.16
Üre (mg/dL)	37.96±11.10	45.15±23.88	0.90
Kreatinin (mg/dL)	1.23±0.35	1.30±0.51	0.84
C-reaktif Protein (mg/dL)	77.95±38.98	75.17±46.58	0.82
POSTOPERATİF 2. GÜN			
Hemoglobin (g/dL)	9.52±1.57	9.49±1.45	0.72
Hematokrit (%)	28.98±5.14	28.58±4.41	0.29
Trombosit (103/mm ³)	212088.23±77215.21	212295.45±65322.07	0.52
Albumin (g/dL)	3.08±0.38	3.06±0.50	0.86
Total Protein (g/dL)	5.39±0.71	5.34±1.05	0.88
Üre (mg/dL)	46.17±19.36	46.72±25.68	0.45
Kreatinin (mg/dL)	1.10±0.32	1.31±0.55	0.96
C-reaktif Protein (mg/dL)	160.00±62.74	165.91±102.16	0.67

Tablo 5: Preoperatif, postoperatif 1. ve 2. gün laboratuvar değerleri

Liberal ve Restriktif gruplar karşılaştırıldığında hastaların preoperatif hemoglobin, hematokrit, trombosit, albumin, total protein, üre, kreatinin, C-reaktif protein düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

İki grup arasında postoperatif 1. ve 2. günlerde, hemoglobin, hematokrit, trombosit, albumin, total protein, üre, kreatinin ve C-reaktif protein düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

D. Hastaların Postoperatif Dönemdeki Takip ve Tedavilerine Ait Parametreler

Hastaların postoperatif 1. ve 2. günde aldığı kristalloid, kolloid miktarları; hastalara yapılan kan ve kan ürünü replasmanları ile total idrar çıkışlarına ait veriler Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo 7'de ise hastaların hastanede ve yoğun bakım ünitesinde takip edilme süreleri ile bu süreler boyunca meydana gelen komplikasyonlara ait veriler bulunmaktadır.

	RESTRİKTİF GRUP (n:18)	LİBERAL GRUP (n:21)	p değeri
POSTOPERATİF 1. GÜN			
Kristalloid miktarı (ml)	2846.27±773.54	3112.71±937.29	0.31
Kolloid miktarı (ml)	0	0	-
Total idrar çıkışı (ml)	1704.72±602.01	2481.54±687.32	0.002*
Eritrosit Süspansiyonu (Ü)	1	3	0.61
Taze Donmuş Plazma (Ü)	1	1	1.000
POSTOPERATİF 2. GÜN			
Kristalloid miktarı (ml)	2482.52±532.11	2700.27±706.67	0.280
Kolloid miktarı (ml)	0	0	-
Total idrar çıkışı (ml)	1476.41±469.31	2304.95±564.71	<0.0001*
Eritrosit Süspansiyonu (Ü)	1	1	1.000
Taze Donmuş Plazma (Ü)	1	0	0.435

Tablo 6: Postoperatif 1. ve 2. günde hastalara verilen kristalloid, kolloid, kan ve kan ürünü miktarı ile total idrar çıkışı * p<0.01, **p<0.001

Gruplar arasında, postoperatif 1. ve 2. günde verilen toplam kristalloid miktarları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Postoperatif 1. ve 2. günde hastalara replase edilen ES ve TDP miktarları açısından Liberal ve Restriktif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

24 sa'lik idrar çıkışı miktarı Liberal grupta postoperatif 1. ve 2. günlerde Restriktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.002, p<0,0001).

	RESTRİKTİF GRUP (n:18)	LİBERAL GRUP (n:21)	p değeri
YBÜ'DE KALIŞ SÜRESİ (sa)	19.76±7.25	21.47±6.15	0.86
HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ (gün)	11.38±8.4	12.15±7.38	0.70
GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR	7	8	0.75
ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR	7	7	0.54
YARA YERİ AYRIŞMASI	3	3	0.73
GENİTOÜRİNER KOMPLİKASYONLAR	1	2	0.70

KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR	0	2	0.49
PULMONER EMBOLİ	0	0	-
NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR	0	1	0.97
EKSİTUS	1	1	1.00

Tablo 7: Hastaların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri ile postoperatif komplikasyonlar

Restriktif ve Liberal gruplar arasında yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında komplikasyon oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gastrointestinal komplikasyonlar incelendiğinde; Restriktif grupta toplamda 7 hastada komplikasyon görülmüştür. Bunlar içinde 5 hastada konstipasyon, 1 hastada ileus, 1 hastada anastomotik bağırsak kaçağı saptanmıştır. Liberal grupta komplikasyon görülen 8 hastadan 3'ünde konstipasyon, 3'ünde ileus, 2'sinde anastomotik bağırsak kaçağı tespit edilmiştir. Enfeksiyöz komplikasyonlar her iki grupta da 7'şer hastada görülmüş olup; Restriktif grupta 4 hastada komplike idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada ürosepsis, 2 hastada yara yeri enfeksiyonu tespit edilmiştir. Liberal grupta ise 7 hastadan 4'ünde komplike idrar yolu enfeksiyonu, 2'sinde ürosepsis, 1'inde pyelonefrit saptanmıştır.

Restriktif grupta 6 hastada; Liberal grupta 5 hastada erken postoperatif dönemde, preoperatif döneme göre 0,3 mg/dL'nin üzerinde kreatinin yüksekliği görülmesine rağmen postoperatif 6 aylık takiplerinde hastaların hiçbirinde kronik böbrek hastalığı saptanmamıştır.

E. ANP ve Glikokaliks Bileşenlerinin Preoperatif ve Postoperatif Değerleri

Tablo 8'de hastaların her iki gruptaki preoperatif ve postoperatif serum ANP ve glikokaliks bileşenlerinin değerleri karşılaştırılırken, Tablo 9 ve 10' da serum ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif grup içi değişimleri gösterilmiştir.

	RESTRIKTİF GRUP (N:18)	LİBERAL GRUP (N:21)	p değeri
ANP (pg/ml)			
preoperatif	55.83±10.49	55.64±15.38	0.66
postoperatif	55.81±9.98	84.31±14.05	0.003**
HEPARAN SÜLFAT (ng/L)			
preoperatif	47.42±10.72	44.48±15.19	0.91
postoperatif	47.29±13.17	46.45±14.98	0.47
HYALURONAN (ng/L)			
preoperatif	13.93±6.21	13.00±3.56	0.72
postoperatif	14.19±5.19	19.45±5.99	0.047*
SYNDECAN 1 (pg/ml)			
preoperatif	4.04±1.69	4.76±1.97	0.84
postoperatif	3.99±1.55	6.97±1.87	0.048*

Tablo 8: Her iki grup ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması *p<0.05, **p<0.01

Restriktif ve Liberal gruplarda preoperatif dönemde ölçülen ANP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). Postoperatif ölçülen ANP değeri bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, Liberal grupta postoperatif serum ANP düzeyi yüksek bulunmuştur ($p=0.003$).

Restriktif ve Liberal gruplar arasında preoperatif ve postoperatif serum heparan sülfat değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gruplar arasında preoperatif serum hyaluronan ve syndecan 1 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Postoperatif ölçümlerde ise, Liberal grupta serum hyaluronan ve syndecan 1 değerleri Restriktif gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.047$, $p=0.048$).

	PREOPERATİF (N:21)	POSTOPERATİF (N:21)	p değeri
ANP (pg/ml)	55.64±15.38	84.31±14.05	0.004**
HEPARAN SÜLFAT (ng/L)	44.48±15.19	46.45±14.98	0.225
HYALURONAN (ng/L)	13.00±3.56	19.45±5.99	0.034*
SYNDECAN 1 (pg/ml)	4.76±1.97	6.97±1.87	0.046*

Tablo 9: Liberal grup ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif grup içi değişimi *p<0.05, **p<0.01

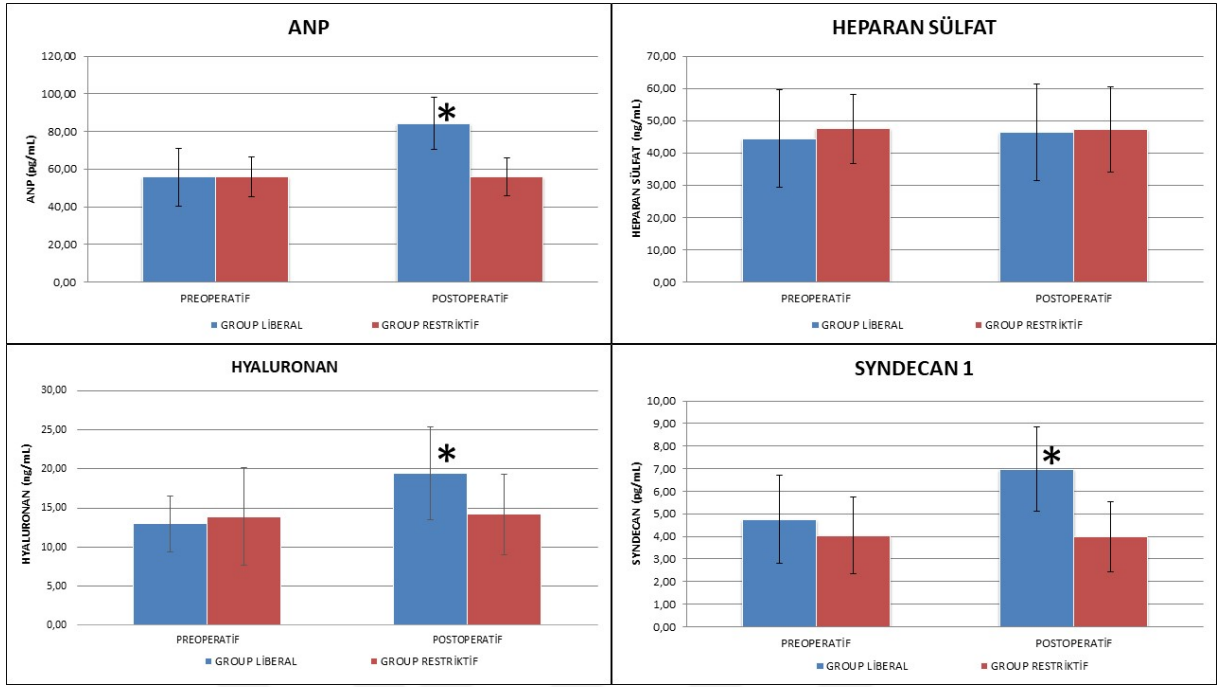
Liberal hasta grubunda; postoperatif dönemde ölçülen serum ANP, hyaluronan ve syndecan 1 düzeyleri preoperatif değerlere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.004, p=0.034, p=0.046);

Liberal hasta grubunda heparan sülfatın grup içi preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

	PREOPERATİF (N:18)	POSTOPERATİF (N:18)	p değeri
ANP (pg/ml)	55.83±10.49	55.81±9.98	0.437
HEPARAN SÜLFAT (ng/L)	47.42±10.72	47.29±13.17	0.453
HYALURONAN (ng/L)	13.93±6.21	14.19±5.19	0.092
SYNDECAN 1 (pg/ml)	4.04±1.69	3.99±1.55	0.645

Tablo 10: Restriktif grup ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif grup içi değişimi

Restriktif hasta grubundaki serum ANP, heparan sülfat, hyaluronan ve syndecan 1'in postoperatif değerleri, preoperatif değer ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 11: ANP ve glikokaliks bileşenlerinin preoperatif ve postoperatif gruplar arası değişimi
* $p < 0.05$

Şekil 11’de hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki ANP, heparan sülfat, hyaluronan ve syndecan 1 düzeylerinin gruplar arası değişimi gösterilmektedir.

V. TARTIŞMA

Major ürolojik cerrahilerde restriktif ve liberal sıvı tedavilerinin ANP salınımı ve endotelial glikokaliks tabakasına olan etkilerini karşılaştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda, postoperatif serum ANP, hyaluronan ve syndecan 1 düzeyleri, liberal grupta hem preoperatif değerine, hem de restriktif gruba göre yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da intraoperatif hemodinamik monitorizasyonun statik ve dinamik parametreleri, postoperatif böbrek fonksiyonları, cerrahi komplikasyonlar, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından fark bulunmamıştır.

Endotelial glikokaliks tabakası kan ile vasküler duvar arasındaki aktif arayüz olup; vasküler geçirgenlikten esas sorumlu yapıdır (80). Glikokaliks tabakasında meydana gelen hasar sonucu sıvının intravasküler alandan intersitisiyel alana geçişi ile doku ödemi ve beraberinde pek çok komplikasyon meydana gelebilmektedir (8). Glikokaliks tabakasının klinik öneminin anlaşılmasından sonra, EGL'nin diyabet, akut hiperglisemi, travma, cerrahi ve sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarda ve hipervolemi esnasında hasar alabildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (5, 92, 94, 95, 97). Lujia Gao ve ark.'ı ratlarda yaptıkları çalışmada heparinaz, kondroitinaz ve hyaluronidaz kullanarak, glikokaliks tabakasına ait bu bileşenlerin enzimatik olarak dökülmesiyle intravital mikroskopik görüntülemelerde EGL kalınlığında azalma tespit etmişlerdir (137). EGL tabakasına ait heparan sülfat, syndecan 1 ve hyaluronan gibi bileşenlerin seviyelerinin ölçümü ile indirekt olarak glikokaliks tabakasında hasarlanmayı gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada; normal insülin seviyelerinde hiperglisemi sağlanan hastalarda endotelial glikokaliks tabakası kalınlığının yaklaşık %50 kadar azaldığı ve bununla eş zamanlı olarak plazma hyaluronan miktarında belirgin artış olduğu gösterilmiştir (95). Aort cerrahisi geçiren ve perioperatif dönemde global ve rejyonel iskemi yaşayan hastalarda EGL hasarlanmasına bağlı serum heparan sülfat ve syndecan 1 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (90). Ayrıca travmayla oluşan inflamasyona bağlı endotelial glikokaliks hasarı sonucu hastaların kanlarında syndecan 1 seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur (94).

Biz de çalışmamızda major abdominal cerrahilerde oluşan hipervoleminin yukarıda bahsedilen durumlara benzer şekilde endotelial glikokaliks hasarlanmasına neden olduğunu ve bunu destekleyecek şekilde hyaluronan ve syndecan 1 seviyelerinde anlamlı artış oluşturduğunu gözlemledik. EGL'de hasarlanmaya paralel olarak hyaluronan ve syndecan 1 kan seviyelerinde yükseliş gözlenmesi, bu maddelerin EGL hasarlanmasını göstermede önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Hipervolemi esnasında artan

kardiyak duvar gerilimi sonucu ANP salınmakta ve ANP endotelial glikokaliks tabakasında hasarlanmaya sebep olmaktadır (102). Koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada endotelial glikokaliks tabakasındaki dökülmenin ANP salınımıyla eş zamanlı olarak gözlenmesi, ANP'nin endotelial glikokaliks hasarlanmasını başlatan en önemli mediyatör olarak görev aldığını göstermektedir (104).

Chappell ve ark. çalışmalarında cerrahi başlamadan önceki ilk 30 dakika içinde volüm yüklemesi oluşturdukları (20 ml/kg %6 HES solüsyonu ile) ve normovolemik hemodilüsyon sağladıkları (arter hattından 60ml/dk hızla kan alınarak yerine eş zamanlı ve eş miktarda %6 HES solüsyonu replasmanı ile) hastalardan; volüm değişiklikleri yapılamadan hemen önce ve 30 dk sonunda kan örnekleri almışlardır ve volüm yüklemesi yapılan grupta hipervolemiye bağlı plazmada ANP ile syndecan 1 ve hyaluronan seviyelerinde anlamlı artış gözlemlenmiştir (5).

Bizim çalışmamızda restriktif ve liberal sıvı tedavisi protokollerine operasyon süresince devam edilmiş ve postoperatif ölçülen ANP, hyaluronan ve syndecan 1 seviyeleri bu çalışmaya benzer şekilde hipervolemi uygulanan grupta yüksek bulunmuştur. Böylece yalnızca kısa süreli hızlı bir volüm yüklemesinin değil 4-5 saatlik intraoperatif liberal sıvı yönetiminin de ANP düzeylerinde benzer şekilde artış oluşturduğu ve endotelial glikokaliks tabakasında hasar meydana getirdiği izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada major cerrahinin yaratmış olduğu inflamatuvar tablo ve hasta popülasyonumuzdaki komorbiditelerin de işin içine girmesi her iki grupta da benzer şekilde EGL'de hasar oluşmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Belavic M ve ark. ise laparoskopik kolesistektomi geçirecek 90 hastayı restriktif (sıvı infüzyonu; 1 ml/kg/sa intraoperatif ve postoperatif 6 sa boyunca), düşük liberal (5ml/kg/sa intraoperatif ve postoperatif 6 sa boyunca) ve yüksek liberal (15 ml/kg/sa intraoperatif ve 10ml/kg/sa postoperatif 6 sa boyunca) olmak üzere 3 gruba ayırmıştır. Yüksek liberal grupta serum ANP düzeyleri hyaluronik asit ve syndecan 1 ile korele olacak şekilde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (138).

Bu çalışma cerrahi olarak düşük riskli, sıvı ve kan kaybının minimal düzeyde olduğu ASA 1-2 hasta popülasyonunda uygulanmıştır. Bu açıdan hipervolemi dışında EGL tabakasında hasarlanmaya neden olacak diğer faktörler ekarte edilmiş olabilir; fakat böyle bir cerrahi için yüksek liberal gruba gereksiz yüksek sıvı tedavi protokolü uygulandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamız kanama ve sıvı kayıplarının çok daha fazla olduğu, radikal sistektomi operasyonu geçiren, ileri yaş grubu ve komorbidite sıklığı fazla olan ASA 2-3 hasta grubuyla yapılmıştır. Her iki grupta da, inflamasyon oluşumunu tetikleyecek faktörler ve

komorbiditelerin dağılımı açısından fark görülmediğinden EGL hasarlanmasına katkıları da benzer olacaktır.

Çalışmamızda liberal sıvı tedavisi uyguladığımız grupta ANP artışına korele olarak heparan sülfat düzeylerinin, Belavic M ve Chappell' in çalışmalarına benzer şekilde, artış göstermediğini gözlemledik. Bunun nedeninin ANP reseptör cevabı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz; şöyle ki Syndecan 1 ve hyaluronik asitin damar endotelinden salınması ANP reseptörlerine duyarlı proteaz aktivasyonu nedeniyle olurken heparan sülfatın degradasyonu için gerekli olan heparanaz doku mast hücrelerinden salgılanmaktadır ve mast hücrelerinde ANP reseptörü olmadığından hipervolemiye cevap olarak kan düzeyi yükselmemektedir (139). Bu da bize syndecan 1 ve hyaluronik asitin heparan sülfata kıyasla EGL hasar belirteci olarak daha güvenilir olabileceğini düşündürmektedir; fakat yine de bununla ilgili moleküler düzeyde daha çok çalışmaya ihtiyaç olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki primer amacımız özellikle iki farklı sıvı rejiminin mikrosirkülasyona etkilerini değerlendirmek olsa da makro dolaşıma etkilerini de statik ve dinamik kardiyak monitorizasyon yöntemleri ile KTA, OAB, CI, SVRI, SVI, SVV'yi takip ederek değerlendirdik. Restriktif grupta operasyonun başlangıcından itibaren preemptif norepinefrin infüzyonu uyguladık ve hiçbir hastada ciddi hipotansiyon atağı gözlemlemedik. Liberal ve Restriktif gruplar arasında yapılan ölçümleri karşılaştırdığımızda CI, SVI, SVRI, SVV ve diğer hemodinamik değerlerde anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalarımızda restriktif sıvı tedavisi ve noradrenalin infüzyonu ile sistemik vasküler direnci artırarak hedeflediğimiz ortalama arter basıncını sağlamış olduk. Liberal grupta ise makro dolaşım bozulmadığı halde damar endotel hasarı gelişmesi nedeniyle doku perfüzyonunun bozulduğu gözlemlendi. Sonuç olarak hipervolemik hastalarda ortalama arter basıncı ve normal SVRI değerlerine rağmen mikrosirkülasyonun bozulabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Sıvı tedavisi perioperatif sürecin başarısında anahtar role sahip olmakla birlikte, sıvı tedavisinin nasıl, ne zaman ve ne miktarda yapılacağı hala tartışmalı bir konudur. Üçüncü boşluktan sıvı kaybının aslında olmayışı, evaporasyonla olan sıvı kaybının tahmin edilenden çok daha az oluşu, travmatize olan dokularda biriken sıvı hacminin çok küçük oluşu ve nöroaksiyel blokajla oluşan hipotansiyonu önlemede volüm yüklemesi yapılmasının yanlış ve etkisiz olduğunun gösterilmesinden sonra; tüm bu kayıpları hesaplayarak yapılan standart/liberal sıvı tedavilerinin hastalarda postoperatif fazla sıvı yüküne ve sonuç olarak postoperatif komplikasyonlara sebep olacağı pek çok çalışmada tartışılmıştır (140-144). Yine bu sebeplerden ötürü, restriktif sıvı stratejisi, hesaplanan tüm bu gereksiz sıvıların verilmesinin önüne geçtiği ve sadece ameliyatla kaybedilen gerçek volümleri yerine koymayı

hedeflediği için, aslında kısıtlayıcı değil; fazla sıvı yüklenmesini önleyici bir metod olarak karşımıza çıkmaktadır.

Restriktif ve liberal sıvı tedavilerini karşılaştıran pek çok çalışmada, sıvı kısıtlaması ile postoperatif komplikasyon oranlarında anlamlı düşüşler olduğu gösterilmiştir (56, 100, 101, 145-148). Bununla birlikte kolon cerrahisi geçiren hastalarla yapılan 2 çalışmanın sonuçlarında yara yeri enfeksiyonu, gastrointestinal iyileşme, hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (149, 150). Futier ve ark. yaptıkları çalışmada ise restriktif sıvı stratejisinin hipovolemiyi arttırarak daha fazla postoperatif komplikasyonla ilişkili olabileceğini bildirmiştir (151).

Restriktif sıvı tedavilerinde en çok korkulan komplikasyonlardan biri AKI gelişme riskidir. Restriktif ve liberal sıvı rejimlerini karşılaştıran bugüne kadarki en geniş kapsamlı çalışma olan, RELIEF (Restrictive versus liberal fluid therapy in major abdominal surgery) çalışmasında, major abdominal cerrahi geçirecek 3000 hasta içinden liberal gruba intraoperatif ortalama 10.9 ml/kg/ saat, restriktif gruba 6.5 ml/kg/saat intravenöz sıvı verilmiştir. Çalışma sonunda, 1 yıllık engelsiz sağ kalım oranlarında gruplar arasında anlamlı bir fark olmamıştır. Bununla birlikte restriktif çalışma grubunda AKI geliştirme riski anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (61).

Furrer ve ark., radikal sistektomi ve üriner diversiyon operasyonu geçiren 769 hastanın 86'sında (%11.1) AKI geliştiğini gözlemlemiştir. Çalışmada, AKI olan hastalarda intraoperatif verilen sıvı miktarı 3.5 ml/kg/saat iken diğerlerinde ortalama 4.2 ml/kg/saat olarak bulunmuştur. AKI gelişimi için bağımsız değişkenler ise verilen kristalloid miktarı, anti hipertansif ilaç kullanımı, hastanın preoperatif hemoglobin değeri, cerrahinin süresi ve yaş olarak açıklanmıştır; noradrenalin kullanımı ise postoperatif AKI gelişimi ile ilişkilendirilmemiştir (152). Bizim çalışmamızda restriktif hasta grubundan 6 hastada (%33), liberal hasta grubundan 5 hastada (%23) erken dönem AKI gelişimi tespit edilmiştir; yukarıdaki çalışmalara kıyasla daha yüksek oranda görülmesine rağmen 6 aylık takiplerinde hiçbir hastada kronik böbrek yetmezliği gözlenmemiştir.

Günümüzde ERAS protokolleri, perioperatif dönemde sıvı ve solüt yüklenmesinden kaçınılmasını önerdiğinden, radikal sistektomilerde de kısıtlayıcı sıvı tedavisine yönelim artmıştır. Radikal sistektomi vakalarında ERAS protokollerinin uygulandığı çalışmalarda, bağırsak fonksiyonlarındaki geri dönüşün hızlandığı, hastanede kalış süresinde ve hastaneye geri yatış oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (73,153,154). Wuethrich ve ark., radikal sistektomi operasyonu yapılan 166 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada; bir gruba sistektomi sırasında preemptif norepinefrin infüzyonu ile birlikte 1 ml/kg/saat ve daha sonra

3ml /kg/ saat olacak şekilde; diğer gruba ameliyat başlangıcından sonuna kadar 6 ml/kg/saat olacak şekilde sıvı vermişlerdir. Totalde verilen sıvı miktarı restriktif grupta ortalama 1700ml, liberal grupta ise 4300ml olarak bulunmuştur. Çalışma sonunda düşük volüm grubunda postoperatif komplikasyon oranlarında ve hastanede kalış süresinde anlamlı oranda azalma olduğunu göstermişler ve gastrointestinal, kardiyak komplikasyonlar ile 90 günlük mortalite restriktif grupta daha düşük bulunmuştur (4).

Çalışmamızda liberal grupta endotel hasarı oluşmasına rağmen, sonunda gruplar arasında komplikasyon oranları, mortalite, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Oluşan komplikasyon oranları öngöremediğimiz farklı nedenlere bağlı olabileceği gibi, örneklem sayımız nedeniyle de olabilir. Çalışmaya dahil edilecek örneklem sayısı serum ANP düzeyi artışına göre hesaplanmıştır. Çalışmamızın eksik yönü olarak da belirtirsek; komplikasyonlar daha yüksek hasta sayıları ile değerlendirilebilirdi.

Hedefe yönelik sıvı tedavisinin komplikasyon oranlarını azaltarak hastanede kalış süresini kısalttığı; radikal sistektomi operasyonları dahil çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (75,151,155). Fakat Challand ve ark., kolorektal cerrahi geçiren hastalar üzerinde intraoperatif SV optimizasyonu sağlayan hedefe yönelik sıvı tedavisinin standart sıvı tedavisine üstünlüğünü gösterememiştir (156).

Tüm bunlar göz önüne alındığında, özellikle major cerrahilerde postoperatif dönemde hipoperfüzyona sebep olmayacak şekilde restriktif sıvı yaklaşımının hastaların endotelial glikokaliks tabakasında hasar oluşumunun önüne geçerek, postoperatif morbidite ve mortalitenin azaltılmasında faydalı olabileceğine inanmaktayız. Geleneksel sıvı tedavisinin getirdiği aşırı sıvı yükünden kaçınmak hastaların klinik seyrinde olumlu sonuçlar getirip hastane ve yoğun bakım kalış sürelerini de kısaltarak sağlık giderlerinin azalmasını sağlayacaktır. Bu nedenle intraoperatif dönemdeki sıvı tedavisine gerekli önem verilmeli, hangi miktarda sıvı, kime ne zaman verilmeli sorularına daha net cevaplar literatüre kazandırılmalıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları elbette ki mevcuttur. Hastaların bir kısmı postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesine; bir kısmı ise derlenme süreci sonrası doğrudan servise çıkarılmıştır. Bu nedenle postoperatif dönemde planlanan sıvı protokolü ve klinik takipler açısından standardizasyon sağlanamamıştır. Yine aynı sebepten dolayı pek çok çalışma için oldukça anlamlı olan bir parametre olan postoperatif kilo takipleri yapılamamıştır.

VI. SONUÇ

Serum ANP, hyaluronan ve syndecan 1 düzeylerinin ölçülmesi, major ürolojik cerrahilerde endotelial glikokaliks hasarını ve intraoperatif hipervolemiyi göstermede indirekt bir ölçüm yöntemi olarak kullanılabilir. Liberal sıvı tedavisi, major ürolojik cerrahi geçiren hastalarda ANP artışı oluşturarak endotelial glikokaliks tabakasında hasarlanmaya sebep olmaktadır. Major cerrahilerde preemtif norepinefrin eşliğinde uygulanan restriktif sıvı tedavisi makro dolaşımda gözle görülür bir bozulma oluşturmadığı gibi damar endotel bütünlüğünü bozmadan mikrosirkülasyonu da korumaktadır.



VII. KAYNAKÇA

- [1] T. E. Miller and P. S. Myles, "Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery," *Anesthesiology*, vol. 130, no. 5, pp. 825–832, 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002603.
- [2] L. H. C. Navarro *et al.*, "Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group," *Perioper. Med.*, vol. 4, no. 1, 2015, doi: 10.1186/s13741-015-0014-z.
- [3] M. Jacob, D. Chappell, and M. Rehm, "Clinical update: perioperative fluid management," *Lancet*, vol. 369, no. 9578, pp. 1984–1986, 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60926-X.
- [4] P. Y. Wuethrich, F. C. Burkhard, G. N. Thalmann, F. Stueber, and U. E. Studer, "Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time," *Anesthesiology*, vol. 120, no. 2, pp. 365–377, 2014, doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a44440.
- [5] D. Chappell *et al.*, "Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx," *Crit. Care*, vol. 18, no. 5, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1186/s13054-014-0538-5.
- [6] E. H. Starling, "On the absorption of fluids from the connective tissue spaces," *J. Physiol.*, vol. 19, no. 4, pp. 312–326, 1894.
- [7] J. R. Levick and C. C. Michel, "Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle," *Cardiovasc. Res.*, vol. 87, no. 2, pp. 198–210, 2010, doi: 10.1093/cvr/cvq062.
- [8] T. E. Woodcock and T. M. Woodcock, "Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy," *Br. J. Anaesth.*, vol. 108, no. 3, pp. 384–394, 2012, doi: 10.1093/bja/aer515.
- [9] M. Jacob, D. Chappell, P. Conzen, U. Finsterer, and M. Rehm, "Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 52, no. 4, pp. 522–529, 2008, doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01587.x.
- [10] E. J. D. Danielsson, I. Lejbman, and J. Åkeson, "Fluid deficits during prolonged overnight fasting in young healthy adults," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 63, no. 2,

- pp. 195–199, 2019, doi: 10.1111/aas.13254.
- [11] G. L. Ackland *et al.*, “Dehydration induced by bowel preparation in older adults does not result in cognitive dysfunction,” *Anesth. Analg.*, vol. 106, no. 3, pp. 924–929, 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e3181615247.
 - [12] G. Sanders, S. J. Mercer, K. Saeb-Parsey, M. A. Akhavan, K. B. Hosie, and A. W. Lambert, “Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery,” *Br. J. Surg.*, vol. 88, no. 10, pp. 1363–1365, 2001, doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01872.x.
 - [13] J. M. Bednarczyk *et al.*, “Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 9, pp. 1538–1545, 2017, doi: 10.1097/CCM.0000000000002554.
 - [14] E. H. Starling and S. W. Patterson, “On the Mechanical Factors Which Determine the Output of the Ventricles,” *J. Physiol.*, vol. 48, pp. 357–79, 1914.
 - [15] D. R. Lena SS, Schwarzenberger J, “Cardiac Physiology,” in *Miller’s Anesthesia*, 8th ed., Philadelphia: Saunders, 2015, pp. 473–491.
 - [16] W. Jaffee, S. Hodgins, and W. T. McGee, “Tissue Edema, Fluid Balance, and Patient Outcomes in Severe Sepsis: An Organ Systems Review,” *J. Intensive Care Med.*, vol. 33, no. 9, pp. 502–509, 2018, doi: 10.1177/0885066617742832.
 - [17] X. Monnet, P. E. Marik, and J. L. Teboul, “Prediction of fluid responsiveness: an update,” *Ann. Intensive Care*, vol. 6, no. 1, pp. 1–11, 2016, doi: 10.1186/s13613-016-0216-7.
 - [18] J. I. Alvarado Sánchez, W. F. Amaya Zúñiga, and M. I. Monge García, “Predictors to Intravenous Fluid Responsiveness,” *J. Intensive Care Med.*, vol. 33, no. 4, pp. 227–240, 2018, doi: 10.1177/0885066617709434.
 - [19] D. Osman *et al.*, “Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge,” *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 1, pp. 64–68, 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F.
 - [20] P. E. Marik and R. Cavallazzi, “Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense,” *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 7, pp. 1774–1781, 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd.
 - [21] P. D. James Dean Sandham, M.D., Russell Douglas Hull, M.B., B.S., Rollin Frederick Brant, M. D. Linda Knox, R.N., Graham Frederick Pineo, M.D., Christopher J. Doig, M.D., Denny P. Laporta, M. D. Sidney Viner, M.D., Louise Passerini, M.D., Hugh

- Devitt, M.D., Ann Kirby, and M. . and Michael Jacka, "A Randomized, Controlled Trial of the Use of Pulmonary-Artery Catheters in High-Risk Surgical Patients," *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 1, pp. 5–14, 2003.
- [22] A. Hasanin, "Fluid responsiveness in acute circulatory failure," *J. Intensive Care*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1186/s40560-015-0117-0.
- [23] F. Michard, D. A. Reuter, K. Bendjelid, and Jacques-A. Romand, "Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer [2]," *Intensive Care Med.*, vol. 29, no. 8, p. 1396, 2003, doi: 10.1007/s00134-003-1846-4.
- [24] C. K. Hofer and M. Cannesson, "Monitoring fluid responsiveness," *Acta Anaesthesiol. Taiwanica*, vol. 49, no. 2, pp. 59–65, 2011, doi: 10.1016/j.aat.2011.05.001.
- [25] F. Cavallaro, C. Sandroni, and M. Antonelli, "Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness," *Minerva Anesthesiol.*, vol. 74, no. 4, pp. 123–135, 2008.
- [26] L. Guerin, X. Monnet, and J. L. Teboul, "Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 27, no. 2, pp. 177–185, 2013, doi: 10.1016/j.bpa.2013.06.002.
- [27] F. Michard, "Changes in arterial pressure during mechanical ventilation," *Anesthesiology*, vol. 103, no. 2, pp. 419–28, 2005, doi: 10.1007/978-3-642-28270-6_23.
- [28] S. Magder and B. Guerard, "Heart-lung interactions and pulmonary buffering: Lessons from a computational modeling study," *Respir. Physiol. Neurobiol.*, vol. 182, no. 2–3, pp. 60–70, 2012, doi: 10.1016/j.resp.2012.05.011.
- [29] S. T. Vistisen, J. N. Enevoldsen, J. Greisen, and P. Juhl-Olsen, "What the anaesthesiologist needs to know about heart–lung interactions," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 33, no. 2, pp. 165–177, 2019, doi: 10.1016/j.bpa.2019.05.003.
- [30] F. O. I. S. Jardin, J. Farcot, and P. Gueret, "Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support," *Circulation*, vol. 68, no. 2, pp. 266–274, 1983.
- [31] H. Ueyama and S. Kiyonaka, "Predicting the Need for Fluid Therapy-Does Fluid Responsiveness Work?," *J. Intensive Care*, vol. 5, no. 1, pp. 1–6, 2017, doi: 10.1186/s40560-017-0210-7.
- [32] M. Cannesson *et al.*, "Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: A 'gray zone' approach," *Anesthesiology*, vol. 115, no. 2, pp. 231–241, 2011, doi: 10.1097/ALN.0b013e318225b80a.
- [33] A. Perel, "Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated

- patients,” *Anesth. Analg.*, vol. 106, no. 4, pp. 1031–1033, 2008, doi: 10.1213/ane.0b013e318167abe5.
- [34] J. L. Teboul, X. Monnet, D. Chemla, and F. Michard, “Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 199, no. 1, pp. 22–31, 2019, doi: 10.1164/rccm.201801-0088CI.
- [35] A. Perner and T. Faber, “Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 50, no. 9, pp. 1068–1073, 2006, doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01120.x.
- [36] C. Charron *et al.*, “The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients,” *Anesth. Analg.*, vol. 102, no. 5, pp. 1511–1517, 2006, doi: 10.1213/01.ane.0000209015.21418.f4.
- [37] L. Muller *et al.*, “The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness,” *Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 3, pp. 496–503, 2010, doi: 10.1007/s00134-009-1686-y.
- [38] D. De Backer, F. S. Taccone, R. Holsten, F. Ibrahimi, and J. L. Vincent, “Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients,” *Anesthesiology*, vol. 110, no. 5, pp. 1092–1097, 2009, doi: 10.1097/ALN.0b013e31819db2a1.
- [39] X. Monnet *et al.*, “Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in Patients with low respiratory system compliance,” *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 1, pp. 152–157, 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e31822f08d7.
- [40] P. Royer, K. Bendjelid, R. Valentino, D. Résière, C. Chabartier, and H. Mehdaoui, “Influence of intra-abdominal pressure on the specificity of pulse pressure variations to predict fluid responsiveness,” *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 78, no. 5, pp. 994–999, 2015, doi: 10.1097/TA.0000000000000605.
- [41] Y. Mahjoub *et al.*, “Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle,” *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 9, pp. 2570–2575, 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a380a3.
- [42] E. E. C. De Waal, S. Rex, C. L. J. J. Kruitwagen, C. J. Kalkman, and W. F. Buhre, “Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions,” *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 2, pp. 510–515, 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181958bf7.
- [43] B. Goedje, O., Hoeke, K., Lichtwarck-Aschoff, M., Faltchauser, A., Lamm, P.,

- Reichart, "Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution," *Crit Care Med.*, vol. 27, no. 11, pp. 2407–12, 1999.
- [44] R. P. Clement, J. J. Vos, and T. W. L. Scheeren, "Minimally invasive cardiac output technologies in the ICU: Putting it all together," *Curr. Opin. Crit. Care*, vol. 23, no. 4, pp. 302–309, 2017, doi: 10.1097/MCC.0000000000000417.
- [45] C. Slagt, I. Malagon, and A. B. J. Groeneveld, "Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation," *Br. J. Anaesth.*, vol. 112, no. 4, pp. 626–637, 2014, doi: 10.1093/bja/aet429.
- [46] J. Boldt and C. Ince, "The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: A review," *Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 8, pp. 1299–1308, 2010, doi: 10.1007/s00134-010-1912-7.
- [47] C. Hamilton-Davies, M. G. Mythen, J. B. Salmon, D. Jacobson, A. Shukla, and A. R. Webb, "Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry," *Intensive Care Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 276–281, 1997, doi: 10.1007/s001340050328.
- [48] N. Brienza, M. T. Giglio, M. Marucci, and T. Fiore, "Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study," *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 6, pp. 2079–2090, 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a00a43.
- [49] R. Mcilroy, D., Sladen, "Renal Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology," in *Miller's Anesthesia.*, R. Miller, Ed. Philadelphia: Saunders, 2015.
- [50] J. A. LOWELL, C. SCHIFFERDECKER, D. F. DRISCOLL, P. N. BENOTTI, and B. R. BISTRAN, "Postoperative fluid overload," *Critical Care Medicine*, vol. 18, no. 7, pp. 728–733, 1990, doi: 10.1097/00003246-199007000-00010.
- [51] G. M. N. Bashandy, "Implications of recent accumulating knowledge about endothelial glycocalyx on anesthetic management," *J. Anesth.*, vol. 29, no. 2, pp. 269–278, 2015, doi: 10.1007/s00540-014-1887-6.
- [52] M. Jacob, D. Chappell, and M. Rehm, "The 'third space' - fact or fiction?," *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 23, no. 2, pp. 145–157, 2009, doi: 10.1016/j.bpa.2009.05.001.
- [53] C. H. Maharaj, S. R. Kallam, A. Malik, P. Hassett, D. Grady, and J. G. Laffey, "Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients," *Anesth. Analg.*, vol. 100, no. 3, pp. 675–682, 2005, doi:

- 10.1213/01.ANE.0000148684.64286.36.
- [54] J. J. Magner, C. McCaul, E. Carton, J. Gardiner, and D. Buggy, "Effect of intraoperative intravenous crystalloid infusion on postoperative nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy: Comparison of 30 and 10 ml kg⁻¹," *Br. J. Anaesth.*, vol. 93, no. 3, pp. 381–385, 2004, doi: 10.1093/bja/ae219.
 - [55] K. Holte, N. E. Sharrock, and H. Kehlet, "Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess," *Br. J. Anaesth.*, vol. 89, no. 4, pp. 622–632, 2002, doi: 10.1093/bja/aef220.
 - [56] B. Brandstrup *et al.*, "Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens - A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial," *Ann. Surg.*, vol. 238, no. 5, pp. 641–648, 2003, doi: 10.1097/01.sla.0000094387.50865.23.
 - [57] P. B. B. Schol, I. M. Terink, M. D. Lancé, and H. C. J. Scheepers, "Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis," *J. Clin. Anesth.*, vol. 35, pp. 26–39, 2016, doi: 10.1016/j.jclinane.2016.07.010.
 - [58] B. Brandstrup *et al.*, "Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: Near-maximal stroke volume or zero fluid balance?," *Br. J. Anaesth.*, vol. 109, no. 2, pp. 191–199, 2012, doi: 10.1093/bja/aes163.
 - [59] J. K. M. Thacker, W. K. Mountford, F. R. Ernst, M. R. Kruk, and M. G. Mythen, "Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: Considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations," *Ann. Surg.*, vol. 263, no. 3, pp. 502–510, 2016, doi: 10.1097/SLA.0000000000001402.
 - [60] C. H. Shin *et al.*, "Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study," *Ann. Surg.*, vol. 267, no. 6, pp. 1084–1092, 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002220.
 - [61] P. S. Myles *et al.*, "Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery," *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 24, pp. 2263–2274, 2018, doi: 10.1056/nejmoa1801601.
 - [62] K. Holte *et al.*, "Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomized, double-blind study," *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 5, pp. 892–899, 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000143269.96649.3b.
 - [63] D. T. Engelman *et al.*, "Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery after Surgery Society Recommendations," *JAMA Surg.*, vol. 154, no. 8, pp. 755–766, 2019, doi: 10.1001/jamasurg.2019.1153.

- [64] T. J. P. Batchelor *et al.*, “Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS),” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 55, no. 1, pp. 91–115, 2019, doi: 10.1093/ejcts/ezy301.
- [65] E. A. Osawa *et al.*, “Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review,” *Crit. Care Med.*, vol. 44, no. 4, pp. 724–733, 2016, doi: 10.1097/CCM.0000000000001479.
- [66] R. M. Pearse *et al.*, “Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery a randomized clinical trial and systematic review,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 311, no. 21, pp. 2181–2190, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.5305.
- [67] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2020,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 70, no. 1, pp. 7–30, 2020, doi: 10.3322/caac.21590.
- [68] B. A. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, “Epidemiology of bladder cancer,” *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 8, no. 1, p. 15, 2020, doi: 10.3390/medsci8010015.
- [69] J. Alfred Witjes *et al.*, “Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer,” *Eur. Urol.*, vol. 71, no. 3, pp. 462–475, 2017, doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.
- [70] A. Shabsigh *et al.*, “Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology,” *Eur. Urol.*, vol. 55, no. 1, pp. 164–176, 2009, doi: 10.1016/j.eururo.2008.07.031.
- [71] A. Aziz *et al.*, “Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort,” *Eur. Urol.*, vol. 66, no. 1, pp. 156–163, 2014, doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.018.
- [72] K. K. Varadhan, D. N. Lobo, and O. Ljungqvist, “Enhanced recovery after surgery: The future of improving surgical care,” *Crit. Care Clin.*, vol. 26, no. 3, pp. 527–547, 2010, doi: 10.1016/j.ccc.2010.04.003.
- [73] S. Daneshmand *et al.*, “Enhanced recovery protocol after radical cystectomy for bladder cancer,” *J. Urol.*, vol. 192, no. 1, pp. 50–56, 2014, doi: 10.1016/j.juro.2014.01.097.
- [74] A. Feldheiser *et al.*, “Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: Consensus statement for anaesthesia practice,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 60, no. 3, pp. 289–334, 2016, doi: 10.1111/aas.12651.

- [75] P. Pillai *et al.*, “A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the effect of doppler optimized intraoperative fluid management on outcome following radical cystectomy,” *J. Urol.*, vol. 186, no. 6, pp. 2201–2206, 2011, doi: 10.1016/j.juro.2011.07.093.
- [76] A. Krogh, E. M. Landis, and A. H. Turner, “the Movement of Fluid Through the Human Capillary Wall in Relation To Venous Pressure and To the Colloid Osmotic Pressure of the Blood,” *J. Clin. Invest.*, vol. 11, no. 1, pp. 63–95, 1932, doi: 10.1172/jci100408.
- [77] A. J. Staverman, “The theory of measurement of osmotic pressure,” *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas*, vol. 70, no. 4, pp. 344–352, 1951, doi: 10.1002/recl.19510700409.
- [78] B. L. Pappenheimer JR, Renkin EM, “Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes. A contribution to the pore theory of capillary permeability,” *Am J Physiol*, vol. 167, pp. 13–46, 1951, doi: 10.2307/801417.
- [79] R. H. Adamson, J. F. Lenz, X. Zhang, G. N. Adamson, S. Weinbaum, and F. E. Curry, “Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels,” *J. Physiol.*, vol. 557, no. 3, pp. 889–907, 2004, doi: 10.1113/jphysiol.2003.058255.
- [80] J. R. Levick, “Revision of the starling principle: New views of tissue fluid balance,” *J. Physiol.*, vol. 557, no. 3, p. 704, 2004, doi: 10.1113/jphysiol.2004.066118.
- [81] D. B. Vink H, “Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries,” *Circ Res*, vol. 79, pp. 581–9, 1996.
- [82] M. Doherty and D. J. Buggy, “Intraoperative fluids: How much is too much?,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 109, no. 1, pp. 69–79, 2012, doi: 10.1093/bja/aes171.
- [83] M. Jacob *et al.*, “The endothelial glycocalyx prefers albumin for evoking shear stress-induced, nitric oxide-mediated coronary dilatation,” *J. Vasc. Res.*, vol. 44, no. 6, pp. 435–443, 2007, doi: 10.1159/000104871.
- [84] A. A. Constantinescu, H. Vink, and J. A. E. Spaan, “Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 23, no. 9, pp. 1541–1547, 2003, doi: 10.1161/01.ATV.0000085630.24353.3D.
- [85] M. Nieuwdorp, M. C. Meuwese, H. Vink, J. B. L. Hoekstra, J. J. P. Kastelein, and E. S. G. Stroes, “The endothelial glycocalyx: A potential barrier between health and vascular disease,” *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 16, no. 5, pp. 507–511, 2005, doi:

- 10.1097/01.mol.0000181325.08926.9c.
- [86] L. N. Broekhuizen, H. L. Mooij, J. J. P. Kastelein, E. S. G. Stroes, H. Vink, and M. Nieuwdorp, "Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease," *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 20, no. 1, pp. 57–62, 2009, doi: 10.1097/MOL.0b013e328321b587.
 - [87] S. Reitsma, D. W. Slaaf, H. Vink, M. A. M. J. Van Zandvoort, and M. G. A. Oude Egbrink, "The endothelial glycocalyx: Composition, functions, and visualization," *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, vol. 454, no. 3, pp. 345–359, 2007, doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
 - [88] M. Rehm *et al.*, "Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy," *Anesthesiology*, vol. 95, no. 4, pp. 849–856, 2001, doi: 10.1097/00000542-200110000-00011.
 - [89] M. Nieuwdorp *et al.*, "Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: A potential novel tool to monitor vascular vulnerability," *J. Appl. Physiol.*, vol. 104, no. 3, pp. 845–852, 2008, doi: 10.1152/japplphysiol.00440.2007.
 - [90] M. Rehm *et al.*, "Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia," *Circulation*, vol. 116, no. 17, pp. 1896–1906, 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852.
 - [91] C. D. Hofmann-Kiefer KF, Kemming GI, "Serum heparan sulfate levels are elevated in endotoxemia," *Eur J Med Res*, vol. 14, pp. 526–31, 2009.
 - [92] K. J. Nieuwdorp M, Mooij HL, "Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes," *Diabetes*, vol. 55, pp. 1127–32, 2006.
 - [93] D. Karangelis *et al.*, "Monitoring serum chondroitin sulfate levels in patients submitted to coronary artery bypass surgery," *Biomed. Chromatogr.*, vol. 25, no. 7, pp. 748–750, 2010, doi: 10.1002/bmc.1533.
 - [94] P. I. Johansson, J. Stensballe, L. S. Rasmussen, and S. R. Ostrowski, "A high admission syndecan-1 Level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients," *Ann. Surg.*, vol. 254, no. 2, pp. 194–200, 2011, doi: 10.1097/SLA.0b013e318226113d.
 - [95] M. Nieuwdorp *et al.*, "Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo," *Diabetes*, vol. 55, no. February, pp. 480–486, 2006.

- [96] S. H. Platts, J. Linden, and B. R. Duling, "Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation," *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 284, no. 6 53-6, pp. 2360–2367, 2003, doi: 10.1152/ajpheart.00899.2002.
- [97] J. Steppan *et al.*, "Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix," *J. Surg. Res.*, vol. 165, no. 1, pp. 136–141, 2011, doi: 10.1016/j.jss.2009.04.034.
- [98] I. Torres Filho, L. N. Torres, J. L. Sondeen, I. A. Polykratis, and M. A. Dubick, "In vivo evaluation of venular glycocalyx during hemorrhagic shock in rats using intravital microscopy," *Microvasc. Res.*, vol. 85, no. 1, pp. 128–133, 2013, doi: 10.1016/j.mvr.2012.11.005.
- [99] R. A. Kozar *et al.*, "Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock," *Anesth. Analg.*, vol. 112, no. 6, pp. 1289–1295, 2011, doi: 10.1213/ANE.0b013e318210385c.
- [100] D. N. Lobo, K. A. Bostock, K. R. Neal, A. C. Perkins, B. J. Rowlands, and S. P. Allison, "Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: A randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 359, no. 9320, pp. 1812–1818, 2002, doi: 10.1016/S0140-6736(02)08711-1.
- [101] M. I. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, "Effect of Intraoperative Fluid Management on Outcome After Intraabdominal Surgery," *Anesthesiology*, vol. 103, no. 1, pp. 25–32, 2005, doi: 10.1177/153100350601800129.
- [102] F.-R. Curry, "Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume," *J Clin Invest*, vol. 115, pp. 1458–1461, 2005, doi: 10.1016/0168-583X(85)90594-4.
- [103] D. Bruegger *et al.*, "Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts," *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 289, no. 5 58-5, pp. 1993–1999, 2005, doi: 10.1152/ajpheart.00218.2005.
- [104] D. Bruegger *et al.*, "Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on-and off-pump coronary artery bypass surgery," *Basic Res. Cardiol.*, vol. 106, no. 6, pp. 1111–1121, 2011, doi: 10.1007/s00395-011-0203-y.
- [105] M. Rehm *et al.*, "Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy," *Anesthesiology*, vol. 92, no. 3, pp. 657–664, 2000, doi: 10.1097/00000542-200003000-

00008.

- [106] D. Chappell *et al.*, “TNF- α induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin,” *Basic Res. Cardiol.*, vol. 104, no. 1, pp. 78–89, 2009, doi: 10.1007/s00395-008-0749-5.
- [107] S. L. Gao, Y. Zhang, S. Y. Zhang, Z. Y. Liang, W. Q. Yu, and T. B. Liang, “The hydrocortisone protection of glycocalyx on the intestinal capillary endothelium during severe acute pancreatitis,” *Shock*, vol. 43, no. 5, pp. 512–517, 2015, doi: 10.1097/SHK.0000000000000326.
- [108] E. Pesonen, J. Keski-Nisula, S. Andersson, R. Palo, J. Salminen, and P. K. Suominen, “High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 60, no. 10, pp. 1386–1394, 2016, doi: 10.1111/aas.12785.
- [109] V. der V. G. Flameng W, Borgers M, “Cardioprotective effects of lidoflazine in extensive aorta-coronary bypass grafting,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 85, pp. 758–768, 1983.
- [110] B. J. M. Eskens, C. J. Zuurbier, J. Van Haare, H. Vink, and J. W. G. E. Van Teeffelen, “Effects of two weeks of metformin treatment on whole-body glycocalyx barrier properties in db/db mice,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 12, no. 1, 2013, doi: 10.1186/1475-2840-12-175.
- [111] J. Haare *et al.*, “Metformin and sulodexide restore cardiac microvascular perfusion capacity in diet-induced obese rats,” *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–13, 2017, doi: 10.1186/s12933-017-0525-7.
- [112] D. Bruegger *et al.*, “Exogenous nitric oxide requires an endothelial glycocalyx to prevent postischemic coronary vascular leak in guinea pig hearts,” *Crit. Care*, vol. 12, no. 3, pp. 1–11, 2008, doi: 10.1186/cc6913.
- [113] R. J. Haywood-Watson *et al.*, “Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation,” *PLoS One*, vol. 6, no. 8, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0023530.
- [114] M. Jacob *et al.*, “Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia,” *Transplantation*, vol. 87, no. 7, pp. 956–965, 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e31819c83b5.
- [115] D. Chappell *et al.*, “Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 83, no. 2, pp. 388–396, 2009, doi: 10.1093/cvr/cvp097.

- [116] X. Marechal *et al.*, “Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress,” *Shock*, vol. 29, no. 5, pp. 572–576, 2008, doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.
- [117] C. B. S. Henry and B. R. Duling, “Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan,” *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 277, no. 2 46-2, 1999, doi: 10.1152/ajpheart.1999.277.2.h508.
- [118] M. Jacob, D. Bruegger, M. Rehm, U. Welsch, P. Conzen, and B. F. Becker, “Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability,” *Anesthesiology*, vol. 104, no. 6, pp. 1223–1231, 2006, doi: 10.1097/00000542-200606000-00018.
- [119] H. H. Lipowsky and A. Lescanic, “Inhibition of inflammation induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin,” *Microvasc. Res.*, vol. 112, pp. 72–78, 2017, doi: 10.1016/j.mvr.2017.03.007.
- [120] A. Beręsewicz, E. Czarnowska, and M. Mączewski, “Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the postischemic guinea-pig hearts,” *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 186, no. 1–2, pp. 87–97, 1998, doi: 10.1023/A:1006867214448.
- [121] D. Chappell *et al.*, “Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion,” *Shock*, vol. 34, no. 2, pp. 133–139, 2010, doi: 10.1097/SHK.0b013e3181cdc363.
- [122] J. Li, T. Yuan, X. Zhao, G. Y. Lv, and H. Q. Liu, “Protective effects of sevoflurane in hepatic ischemia-reperfusion injury,” *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, vol. 29, no. 2, pp. 300–307, 2016, doi: 10.1177/0394632016638346.
- [123] T. Annecke *et al.*, “Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 104, no. 4, pp. 414–421, 2010, doi: 10.1093/bja/aeq019.
- [124] P. Marik and R. Bellomo, “A rational approach to fluid therapy in sepsis,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 116, no. 3, pp. 339–349, 2016, doi: 10.1093/bja/aev349.
- [125] A. S. Omar, M. U. Rahman, G. S. Dhatt, G. O. Salami, and S. Abuhasna, “Dynamics of brain natriuretic peptide in critically ill patients with severe sepsis and septic shock,” *Saudi J. Anaesth.*, vol. 7, no. 3, pp. 270–276, 2013, doi: 10.4103/1658-354X.115347.
- [126] F. Post, L. S. Weilemann, C. M. Messow, C. Sinning, and T. Münzel, “B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients,” *Crit. Care Med.*, vol. 36, no. 11, pp. 3030–3037, 2008, doi:

10.1097/CCM.0b013e31818b9153.

- [127] F. Wang *et al.*, “Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis,” *Crit. Care*, vol. 16, no. 3, pp. 1–12, 2012, doi: 10.1186/cc11331.
- [128] L. N. Torres, J. L. Sondeen, L. Ji, M. A. Dubick, and I. P. Torres Filho, “Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats,” *J. Trauma Acute Care Surg.*, vol. 75, no. 5, pp. 759–766, 2013, doi: 10.1097/TA.0b013e3182a92514.
- [129] A. Nelson, S. Statkevicius, U. Schött, P. I. Johansson, and P. Bentzer, “Effects of fresh frozen plasma, Ringer’s acetate and albumin on plasma volume and on circulating glycocalyx components following haemorrhagic shock in rats,” *Intensive Care Med. Exp.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–14, 2016, doi: 10.1186/s40635-016-0080-7.
- [130] U. Schött, C. Solomon, D. Fries, and P. Bentzer, “The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: A narrative review,” *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1186/s13049-016-0239-y.
- [131] D. Chappell *et al.*, “Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx,” *Anesthesiology*, vol. 115, no. 3, pp. 483–491, 2011, doi: 10.1097/ALN.0b013e3182289988.
- [132] J. Casanova *et al.*, “Sevoflurane anesthetic preconditioning protects the lung endothelial glycocalyx from ischemia reperfusion injury in an experimental lung autotransplant model,” *J. Anesth.*, vol. 30, no. 5, pp. 755–762, 2016, doi: 10.1007/s00540-016-2195-0.
- [133] B. F. Becker *et al.*, “Sevoflurane mitigates shedding of hyaluronan from the coronary endothelium, also during ischemia/reperfusion: an ex vivo animal study,” *Hypoxia*, p. 81, 2016, doi: 10.2147/hp.s98660.
- [134] M. C. Lin, C. F. Lin, C. F. Li, D. P. Sun, L. Y. Wang, and C. H. Hsing, “Anesthetic propofol overdose causes vascular hyperpermeability by reducing endothelial glycocalyx and ATP production,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 16, no. 6, pp. 12092–12107, 2015, doi: 10.3390/ijms160612092.
- [135] Y. Zeng, X. H. Liu, J. Tarbell, and B. Fu, “Sphingosine 1-phosphate induced synthesis of glycocalyx on endothelial cells,” *Exp. Cell Res.*, vol. 339, no. 1, pp. 90–95, 2015, doi: 10.1016/j.yexcr.2015.08.013.
- [136] Y. Zeng, R. H. Adamson, F. R. E. Curry, and J. M. Tarbell, “Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding,” *Am. J. Physiol.* -

- Hear. Circ. Physiol.*, vol. 306, no. 3, pp. 363–372, 2014, doi: 10.1152/ajpheart.00687.2013.
- [137] L. H. Lujia Gao, “Composition of the Endothelial Glycocalyx and its Relation to its Thickness and Diffusion of Small Solutes,” *Microvasc Res*, vol. 80, no. 3, pp. 394–401, 2010, doi: 10.1016/j.mvr.2010.06.005.Composition.
- [138] M. Belavić *et al.*, “The effect of various doses of infusion solutions on the endothelial glycocalyx layer in laparoscopic cholecystectomy patients,” *Minerva Anesthesiol.*, vol. 84, no. 9, pp. 1032–1043, 2018, doi: 10.23736/S0375-9393.18.12150-X.
- [139] B. F. Becker, D. Chappell, and M. Jacob, “Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: The fringe benefit,” *Basic Res. Cardiol.*, vol. 105, no. 6, pp. 687–701, 2010, doi: 10.1007/s00395-010-0118-z.
- [140] B. Brandstrup, C. Svensen, and A. Engquist, “Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement - Evidence and implications? A systematic review,” *Surgery*, vol. 139, no. 3, pp. 419–432, 2006, doi: 10.1016/j.surg.2005.07.035.
- [141] L. Reithner, H. Johansson, and L. Strouth, “Insensible Perspiration During Anaesthesia and Surgery,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 24, no. 5, pp. 362–366, 1980, doi: 10.1111/j.1399-6576.1980.tb01564.x.
- [142] R. Jackson, J. A. Reid, and J. Thorburn, “Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at Caesarean section,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 75, no. 3, pp. 262–265, 1995, doi: 10.1093/bja/75.3.262.
- [143] D. Bragg, A. M. El-Sharkawy, E. Psaltis, C. A. Maxwell-Armstrong, and D. N. Lobo, “Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management,” *Clin. Nutr.*, vol. 34, no. 3, pp. 367–376, 2015, doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.016.
- [144] G. Barmparas *et al.*, “Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: A prospective observational study,” *J. Crit. Care*, vol. 29, no. 6, pp. 936–941, 2014, doi: 10.1016/j.jcrc.2014.06.023.
- [145] M. Abraham-Nordling, F. Hjern, J. Pollack, M. Prytz, T. Borg, and U. Kressner, “Randomized clinical trial of fluid restriction in colorectal surgery,” *Br. J. Surg.*, vol. 99, no. 2, pp. 186–191, 2012, doi: 10.1002/bjs.7702.
- [146] G. T. McArdle, D. F. McAuley, A. McKinley, P. Blair, M. Hoper, and D. W. Harkin, “Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair,” *Ann. Surg.*, vol. 250, no. 1, pp. 28–34, 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ad61c8.

- [147] D. Piljic, M. Petricevic, D. Piljic, J. Ksela, B. Robic, and T. Klokocovnik, "Restrictive versus Standard Fluid Regimen in Elective Minilaparotomy Abdominal Aortic Repair-Prospective Randomized Controlled Trial," *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 64, no. 4, pp. 296–303, 2015, doi: 10.1055/s-0035-1548736.
- [148] G. P. Joshi, "Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery," *Anesth. Analg.*, vol. 101, no. 2, pp. 601–605, 2005, doi: 10.1213/01.ANE.0000159171.26521.31.
- [149] G. MacKay, K. Fearon, A. McConnachie, M. G. Serpell, R. G. Molloy, and P. J. O'Dwyer, "Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery," *Br. J. Surg.*, vol. 93, no. 12, pp. 1469–1474, 2006, doi: 10.1002/bjs.5593.
- [150] B. Kabon *et al.*, "Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection," *Anesth. Analg.*, vol. 101, no. 5, pp. 1546–1553, 2005, doi: 10.1213/01.ANE.0000180217.57952.FE.
- [151] E. Futier *et al.*, "Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: A prospective randomized trial," *Arch. Surg.*, vol. 145, no. 12, pp. 1193–1200, 2010, doi: 10.1001/archsurg.2010.275.
- [152] M. A. Furrer, M. P. Schneider, L. M. Löffel, F. C. Burkhard, and P. Y. Wuethrich, "Impact of intra-operative fluid and noradrenaline administration on early postoperative renal function after cystectomy and urinary diversion: A retrospective observational cohort study," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 35, no. 9, pp. 641–649, 2018, doi: 10.1097/EJA.0000000000000808.
- [153] H. Djaladat and S. Daneshmand, "Enhanced recovery pathway following radical cystectomy," *Curr. Opin. Urol.*, vol. 24, no. 2, pp. 135–139, 2014, doi: 10.1097/MOU.0000000000000027.
- [154] M. D. Tyson and S. S. Chang, "Enhanced Recovery Pathways Versus Standard Care After Cystectomy: A Meta-analysis of the Effect on Perioperative Outcomes," *Eur. Urol.*, vol. 70, no. 6, pp. 995–1003, 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.031.
- [155] M. M. Gan TJ, Soppitt A, "Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery," *Anesthesiology*, vol. 97, no. 9, pp. 820–6, 2002, doi: 10.1038/sj.bdj.4805707.
- [156] C. Challand *et al.*, "Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery," *Br. J. Anaesth.*, vol. 108, no. 1, pp. 53–62, 2012, doi: 10.1093/bja/aer273.

