



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

ERİŞKİN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU YAPILAN OLGULARDA İNTRAOPERATİF KAN TRANSFÜZYONUNUN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice OĞUZ POTA

Antalya, 2021



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

ERİŞKİN KARACİĞER TRANSPLANTASYONU YAPILAN OLGULARDA İNTRAOPERATİF KAN TRANSFÜZYONUNUN ERKEN DÖNEM SONUÇLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice OĞUZ POTA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeki ERTUĞ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösterici olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI'ya ve tecrübeleri ve bilgileri ile eğitimimize ışık tutan bütün hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, tez sürecimde tüm desteği ve hoşgörüsü ile bana destek olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Zeki ERTUĞ'a, yine özellikle organ nakli anesteziğinde ve tez yazma sürecimde bilgi ve deneyimlerinden çokça yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Necmiye HADİMİOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Bora DİNÇ'e,

Uzmanlık eğitimimin en özel, en güzel anlarını paylaştığım, aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, hayatım boyunca da hep "iyi ki" olarak anacağım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma,

Benim günlere gelmemi sağlayan, desteğini sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman maddi ve manevi desteklerini üzerimde hissettiğim annem, babam ve kardeşime ve her koşulda yanımda olan eşim Kaan POTA'ya

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller ve Grafikler Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Anatomisi	2
2.2. Karaciğer Kan Akımı Düzenlenmesi	3
2.2.1. İntrinsik Regülasyon	3
2.2.2. Ekstrinsik Regülasyon	3
2.3. Karaciğerin Görevleri	4
2.3.1. Koagülasyon	4
2.3.2. Karbonhidrat Metabolizması	4
2.3.3. Protein Metabolizması	4
2.3.4. Lipit Metabolizması	5
2.3.5. Safra Üretimi ve Salınımı	5
2.3.6. Hem ve Bilirubin Metabolizması	5
2.3.7. İlaç ve Toksin Metabolizması	5
2.3.8. Kan Depolama – Depo Görevi	6
2.3.9. İmmün Fonksiyon	6
2.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri	6
2.4.1. Kolestaz Enzimleri	6
2.4.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP)	6
2.4.1.2. Gama Glutamil Transferaz (GGT)	7
2.4.2. Aminotransferazlar	7
2.4.3. Laktat	8
2.4.4. Bilirubin	8
2.4.5. Albümin	8
2.4.6. Protrombin Zamanı	8

2.4.7. Kan Üre Nitrojeni (BUN)	9
2.5. Son Dönem Karaciğer Yetmezliği Patofizyolojisi	9
2.6. Karaciğer Transplantasyonu	11
2.6.1. Hasta Seçimi	12
2.6.2. Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları	13
2.6.3. Karaciğer Transplantasyon Kontrendikasyonları	14
2.6.4. Karaciğer Transplantasyonunda Cerrahi Süreç	14
2.6.5. Karaciğer Transplantasyonu Anestezi Yönetimi	16
2.6.5.1. Preoperatif değerlendirme	16
2.6.5.2. Premedikasyon	18
2.6.5.3. Monitörizasyon	19
2.6.5.4. Anestezi indüksiyonu	21
2.6.5.5. İntraoperatif yönetim	22
2.6.5.6. Ekstübasyon dönemi	24
2.7. Kan Transfüzyonu	25
2.7.1. Kan Bileşenleri	25
2.7.2. Kan Transfüzyonu Komplikasyonları	28
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	31
3.2. Veriler	31
3.3. Verilerin Analizi	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	64
8. ABSTRACT	66
9. KAYNAKLAR	68
10. EKLER	82
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	Arter Kan Gazı
AKI	Akut Kidney Injury
AKS	Akut Koroner Sendrom
Alb	Albumin
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
Ark.	Arkadaşları
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Tri Fosfat
B-Chiari	Budd- Chiari
BMI	Body Mass Index
BUN	Kan Üre Nitrojeni
CHILD	Child Turcotte-Pugh
CRP	C-Reaktif Protein
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ES	Eritrosit Süspansiyonu
FiO₂	İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
Hb	Hemoglobin
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatoselüler Karsinom
HCO₃	Bikarbonat
HCV	Hepatit C Virüsü
HT	Hipertansiyon
Htc	Hemotokrit
Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
INR	International Normalised Ratio

ITP	İmmün Trombositopenik Purpura
Iv	İntravasküler
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KC	Karaciğer
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
Kr	Kreatin
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MAK	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PAK	Pulmoner Arter Kateteri
PaO₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
PBS	Primer Bilier Siroz
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease
Plt	Platelet
Postop	Postoperatif
PPH	Portopulmoner Hipertansiyon
Preop	Preoperatif
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PT	Protrombin Zamanı
PVT	Portal Ven Trombozu
RBC	Red Blood Cell
RES:	Retikuloendotelyal Sistem
ROTEM	Roteasyonel Tromboelastometri
SVB	Santral Venöz Basıncı
SVR	Sistemik Vasküler Direnç
TDP	Taze Donmuş Plazma
TEE	Transözefagial Ekokardiyografi
TEG	Tromboelastogram
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury
Ü	Ünite
Wbc	White Blood Cell

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Karaciğerin segmenter anatomisi	2

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kan ürünü transfüzyonları	42
4.2. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda postoperatif CRP değişimi	51
4.3. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda laktat değişimi	51

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hepatik ensefalopatinin klinik bulgulara göre evreleri	11
2.2. CHILD sınıflaması	12
2.3. Postoperatif komplikasyonlar	24
3.1. KDIGO rehberine göre AKI tanısı	32
3.2. ISTH skor sistemi (DIC)	33
4.1. Sosyodemografik özellikler	35
4.2. MELD ve CHILD skorları	36
4.3. Preoperatif laboratuvar değerleri	37
4.4. Postoperatif 24. saat laboratuvar değerleri	38
4.5. Postoperatif 48. saat laboratuvar değerleri	38
4.6. Arter kan gazı değerleri	39
4.7. Rbc replasmanı ve miktarları	40
4.8. Tdp replasmanı ve miktarları	41
4.9. Trombosit replasmanı ve miktarları	41
4.10. İnotrop ihtiyacı	42
4.11. Operasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri	42
4.12. Postoperatif komplikasyonlar ve mortalite	43
4.13. Laboratuvar değerlerinin değişimi	44
4.14. Arter kan gazı değerlerinin değişimi	45
4.15. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre MELD ve CHILD skorları	45

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
4.16.	Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif 24. saat laboratuvar değerleri	46
4.17.	Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif 48. saat laboratuvar değerleri	47
4.18.	Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre arter kan gazı değerleri	48
4.19.	Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre operasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri	49
4.20.	Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif komplikasyonlar, inotrop ihtiyacı ve mortalite	50
4.21.	Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda postoperatif CRP ve laktat değişimi	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer yetmezliğinde tek ve kesin tedavi yöntemidir. Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan karaciğer yetmezliği, aynı zamanda ciddi oranda iş gücü kaybı ve yüksek tedavi maliyetini de beraberinde getirmektedir.

Hem pediatrik hem de yetişkin hastalarda karaciğer transplantasyonu uygulanmaktadır. Dünyada ilk olarak 1 Mart 1963 tarihinde Dr. Thomas E. Starzl tarafından bilier atrezi tanısı olan 3 yaşında bir çocuğa kadavradan karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Ancak hasta, koagülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen hemoraji nedeniyle intraoperatif dönemde kaybedilmiştir. 1989 yılında ise Strong ve ark. tarafından ilk başarılı canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu erişkin hastada gerçekleştirilmiştir (1).

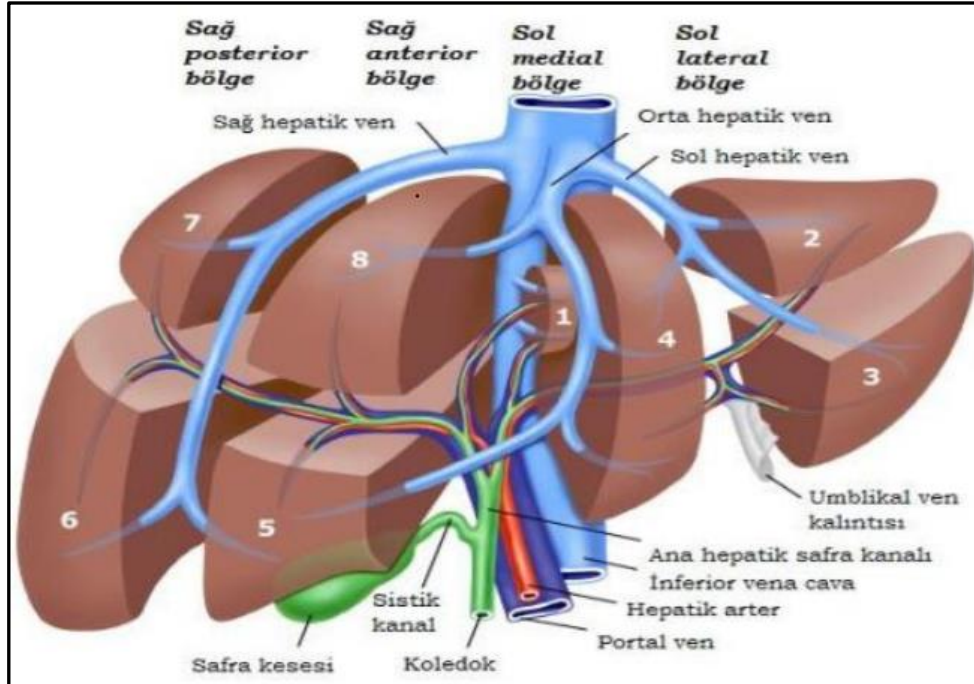
Karaciğer transplantasyonu cerrahi sırasında masif kan transfüzyonu gerektirebilecek majör operasyonlardan biridir. Masif transfüzyona eğilim yaratan faktörlerden başlıcaları; geniş cerrahi diseksiyon, portal hipertansiyon ve siroza sekonder gelişen koagülasyon bozuklukları ve trombositopeni, geniş portal kolleteraller, anhepatik faz ya da reperfüzyon sırasında görülen koagülasyon sorunlarıdır. Kan ürünü transfüzyonu resüsitasyon ve hemostazı sağlamak için gereklidir. Ancak kan ürünü transfüzyonu beraberinde postoperatif bir takım istenmeyen komplikasyonları da beraberinde getirmektedir.

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 18 yaş üstü hasta grubunda yapılan canlı vericili karaciğer transplantasyonu olgularında intraoperatif kan transfüzyonunun postoperatif erken dönem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer (KC), kalp debisinin %25'ini alan, insan vücudundaki en büyük organdır. Sağ 7. kostadan 11. kostaya kadar uzanan karın boşluğunun sağ üst tarafında, diyafragmanın hemen altında, mide ve bağırsakların üstünde yer alır. Ağırlığı, erişkinlerde vücut ağırlığının %2'si (yaklaşık olarak 1500-1700 g), yenidoğanda ise vücut ağırlığının %5'i kadardır (2). Üst, alt ve arka olmak üzere 3 yüzü mevcuttur. Üst yüz *facies diafragmatica*; diyafragmanın alt yüzü ile komşu olup glisson kapsülü adı verilen periton ile kaplıdır. Alt yüzü serbest durumdadır ve ligamentum falsiforme hepatis ile karaciğerin alt yüzü lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki parçaya ayrılır. Arka yüzünde periton yoktur, fibröz bağ dokusu ile diyafragmaya tutunmuştur. Karın içindeki organlar ile medialde mide, duodenum ve transvers kolon, lateralde adrenal gland, inferiorda kolonun hepatik fleksura kısmı, posteriorda sağ böbrek ile komşuluk yapmaktadır. Alt yüzde porta hepatis yer alır. Porta hepatis; vena porta, arteria hepatica propria, safra yolları, sinirler ve lenfatik yapıları içerir (3,4) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karaciğerin segmenter anatomisi

Karaciğer, sekiz segmentten oluşur, bu segmenter yapılar fonksiyonel olarak birbirinden bağımsızdır. Segmenter yapılar sayesinde, oluşan bir hasar durumunda, sağlıklı doku korunarak karaciğer rezeksiyonu mümkün olmaktadır (5).

Karaciğer kan akımının %25-30 ve oksijen ihtiyacının %45-50 kadarı çölyak trunkustan çıkan hepatik arter tarafından karşılanır (5). Portal ven ise karaciğer kan akımının %70-75 ini, oksijen ihtiyacının %45-50 kadarını karşılar.

2.2. Karaciğer Kan Akımı Düzenlenmesi

2.2.1. İntrinsik Regülasyon

“Hepatik arter tampon cevabı” karaciğerin intrinsik kan akımı regülasyonunu sağlayan en önemli mekanizmadır. Bu fenomen ile portal sistemde kan akımı değişikliği yaşandığı durumda, hepatik arter tonusu da değişir. Bu şekilde karaciğer arteriyel kan akımı da değişmiş olur (6,7). Bu fenomende rol oynayan mediyatörün, vazodilatasyon özelliği olan adenosin olduğu belirtilmektedir. Adenosin, oksijenden bağımsız olarak portal ven ve hepatik arterden salınır (8). Portal sistemde kan akımı artışı, arteriyel kan akımında azalma ile sonuçlanırken, akımın azaldığı durumlarda arteriyel kan akımı artar.

Hepatik arteriyel akım, aynı zamanda otoregülasyonla da düzenlenmektedir (sabit basınç, değişken akım ile). Metabolik değişiklikler, pH değişimi, parsiyel oksijen basınç değişimleri hepatik kan akımını değiştirmektedir.

2.2.2. Ekstrinsik Regülasyon

Nöral kontrol: $\alpha 1$ adrenerjik vazokonstriktör, dopaminerjik (D1) ve $\beta 1$ vazodilatatör reseptörler hepatik arterde bulunan reseptörlerdir. Portal vende ise $\alpha 1$ adrenerjik ve dopaminerjik (D1) reseptörler bulunur. Karaciğer kan akımı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile azalır (9). Hepatik arterde β adrenerjik stimülasyon hepatik arterde vazodilatasyon yapar; β blokörler ise kan akımını ve portal basıncı düşürürler (10).

Hümorale faktörler: Katekolaminler, anjiyotensin II, gastrin, glukagon gibi hormonlar, karaciğer kan akımı üzerinde etkilidir (10).

2.3. Karaciğerin Görevleri

Karaciğer, yaşamsal fonksiyonlar ve enerji üretiminin devamlılığı için hayati önemi olan bir organdır.

2.3.1. Koagülasyon

Faktör III (doku tromboplastini), IV (kalsiyum) ve VIII (von Willebrand faktörü) haricindeki tüm pıhtılaşma faktörleri, plazminojen aktivatör inhibitörü, antitrombin III, protein C ve protein S gibi koagülasyonun düzenlenmesinde görevli proteinler karaciğer tarafından sentezlenir.

2.3.2. Karbonhidrat Metabolizması

Karaciğerin glukozun üretimi ve depolanması açısından önemli işlevleri bulunmaktadır. Bunu sinüzoidal kandaki glukoz düzeyine, insülin, glukagon ve katekolaminler gibi hormonal etkilere bağlı olarak gerçekleştirir (11). Kan glukoz düzeyinin bu etkilere bağlı olarak normal aralıklarda sürdürülmesini sağlar. Glukozun glikojen olarak depo edilmesi, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüşümü ve glikoneojenez karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki başlıca görevlerindendir (12). Kan glukoz düzeyinin düşmesi durumunda, karaciğer laktat ve aminoasitleri glukozla dönüştürür. Bu glukoneojenezdir. Özellikle açlık gibi kan şekerinin düştüğü durumlarda beyin glukoz ihtiyacının karşılanmasına en önemli katkıyı sağlar (13).

2.3.3. Protein Metabolizması

Aminoasitlerin deaminasyonu, amonyağın vücut sıvılarından üre oluşumu ile uzaklaştırılması karaciğerin protein metabolizmasındaki önemli işlevlerindendir. Bu şekilde kan asit-baz dengesinin değişimini önler. Karaciğer yetmezliği durumunda amonyağın kan düzeyinin artışı serebral etki nedeni ile hepatik komaya yol açabilir (13). Ayrıca plazma majör proteinlerinden biri olan albumin sentezi karaciğerde gerçekleşir. Pozitif ve negatif akut faz reaktanları, pıhtılaşma faktörleri, immunoglobulinler (Ig), proteaz inhibitörleri gibi diğer proteinlerinin üretimini de gerçekleştirir.

2.3.4. Lipit Metabolizması

Enerji üretimi için yağ asitlerinin oksidasyonu, kolesterol, fosfolipid, trigliserid ve lipoprotein sentezi, proteinlerden ve karbonhidratlardan yağ asitlerinin sentezi karaciğerde gerçekleştirilir. Ayrıca vitamin D metabolizması da karaciğerde tamamlanmaktadır.

2.3.5. Safra Üretimi ve Salınımı

Karaciğer tarafından günde yaklaşık olarak 600-1000 mL safra salgılanır (12). Safra; yağların sindirimi ve emiliminde, barsak hareketlerinin düzenlenmesinde, barsak bakterilerinin etkinliğinde, bilirubin, kolesterol gibi bazı metabolik yıkım ürünlerinin ve bazı ilaçların atılmasında görevlidir. Hepatositlerin ürettiği safra, safra kesesinde depolanır. Gerekli durumlarda ince barsağa metabolitlerin, yıkım ürünlerinin atılımı için salınır.

2.3.6. Hem ve Bilirubin Metabolizması

Sağlıklı erişkinlerde hem üretimi %80 kemik iliğinde meydana gelirken %20 oranında karaciğer tarafından sağlanır. Kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin gelişmesi sonucunda karaciğer eritropoez görevini kemik iliğine bırakır.

Dalak, kemik iliği ve karaciğerde RES (retiküloendotelial sistem) hücreleri tarafından fragil eritrositler parçalanır ve bilirubin oluşturulur. Oluşan bilirubin, albumin aracılığı ile karaciğere taşınır ve karaciğerde konjuge edilir. Safra ile atılır (14).

2.3.7. İlaç ve Toksin Metabolizması

Polar yapılı hidrofilik maddeler böbrekler aracılığı ile vücuttan direkt uzaklaştırılırken, lipofilik maddeler ise dokuda birikme oranları daha fazladır ve öncesinde daha fazla suda eriyebilen hale getirilmeleri gerekmektedir. Karaciğer böbrekler tarafından eliminasyona uğramayan ilaçların ve toksinlerin hidrofilik hale getirilerek 3 fazda metabolize edilmesinde görev alırlar:

Faz I (oksidasyon) tepkimelerinde, metabolitlerin polarizasyonu yani hidrofilik özellikleri artırılır. Sitokrom P450 (CYP) bu aşamadaki en önemli enzim grubudur.

Faz II (konjugasyon) tepkimelerinde, metabolitlere glukronik asit, asetat, sülfatlar, aminoasitler ve glutatyon gibi hidrofilik maddeler eklenir. Suda eriyebilme özellikleri artırılır.

Faz III tepkimelerinde ise Adenozin trifosfat (ATP) ilişkili bir protein ile toksik bileşenler safra kanalına atılır.

2.3.8. Kan Depolama – Depo Görevi

Karaciğer total kan hacminin %10-15'ini barındırır. 100 gr doku başına 25-30 ml kan içerir. Otonomik uyarılarda, özellikle sempatik sistemin aktif hale geldiği ağrı, hipoksi gibi durumlarda, hepatik kan akımının azalması halinde hepatik kan volümünün %80'i (400-500 ml) saniyeler içinde devreye girebilir. Anestezik ajanlar sempatik sinir sistemini baskıladıkları için karaciğerin bu rezervuar fonksiyonunu bozabilirler. Anestezi altında olan bir hastada intraoperatif ani intravasküler kayıplar hızlı replasman yapılmaz ise sirkülatuar dekompanzasyona neden olabilir (8).

Karaciğer aynı zamanda demir, vitamin ve minerallerin depolanma yeridir (13). En yüksek oranda vitamin A olmak üzere vitamin B1, vitamin D, vitamin E ve vitamin K depolanır.

2.3.9. İmmün Fonksiyon

Hepatositler sekretuar komponent olan Ig moleküllerini sürekli sentezleyerek sinüzoidal alanlara salgılar. Ayrıca bir diğer immün fonksiyonda rol alan Kupffer hücreleri de karaciğer kütlesinin %10'unu oluşturur. Gastrointestinal kanaldaki antijen ve diğer yabancı maddelerin fagositozunu sağlar. Böylelikle splanknik kanın immün olarak aktif içeriğinin temizlenmesi sistemik dolaşıma katılmadan sağlanmış olur.

2.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri

2.4.1. Kolestaz Enzimleri

2.4.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP)

Karaciğer, kemik, böbrek, ileal mukoza ve plasentada bulunur. Karaciğerde hepatositlerin membranlarında bulunur. Klinikte ALP düzeyinde artış genelde

karaciğer ve kemik kaynaklıdır. Ayrıca büyüme döneminde çocuklarda osteoblastik aktiviteye bağlı olarak yüksektir. Karaciğer kaynaklı yüksekliği genelde kolestaz ile ilişkilidir. Kolestaz varlığında safra tuzları hepatositlerden alkalen fosfataz salınımını uyarır (15). Kolestaz dışında malignite ve infiltratif hastalıklar da karaciğer kaynaklı ALP yüksekliğine neden olur. ALP yarı ömrü 3 gündür.

2.4.1.2. Gama Glutamil Transferaz (GGT)

GGT gama glutamil gruplarının glutatyondan diğer peptitlere transferini kataliz eden bir enzimdir. Karaciğerde, renal proksimal tubuluslarda, pankreasta ve ince bağırsaklarda bulunur. Serum GGT aktivitesi büyük ölçüde karaciğerin GGT aktivitesini yansıtır. ALP ye göre daha duyarlı bir kolestaz belirteçidir. Biliyer kanalların intrahepatik ve ekstrahepatik obstrüksiyonu sonucu serum düzeyi artar. Kronik alkolizmde, sigara kullanımında, vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olanlarda normalden daha yüksektir. Yarılanma ömrü 28 gündür (15).

2.4.2. Aminotransferazlar

Serum aminotransferazları olarak bilinen aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer hücre hasarının duyarlı belirteçleridir. Hepatoselüler hasarda serum düzeyleri yükselir (15). Serum düzeyleri hepatosit yıkımı sonucunda artan permeabilite nedeni ile enzimlerin ekstrasellüler alana çıkması sonucu yükselir. AST karaciğer dışında kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, pankreas, yağ dokusu ve kan gibi dokularda da bulunmasına rağmen ALT karaciğere daha spesifiktir (16). AST'nin %80'i mitokondri ve %20'si sitozolde bulunur yani AST hem sitoplazmik hem mitokondriyal enzimdir. ALT ise sadece sitozolde bulunur. AST ve ALT normal değerleri 35-45 U/L'dir (17). Akut viral hepatitlerde, ilaca bağlı hepatitlerde (parasetamol, halotan), hepatosteatoz, hemakromatozis gibi durumlarda serum düzeylerinde artış gözlenir (15). Ancak kronik hepatit ve sirozda bu enzimlerde az miktarda artış ya da normal değerler gözlenebilir (15).

2.4.3. Laktat

Eritrositlerde, perivenöz hepatositlerde, iskelet kası hücrelerinde ve deride laktat üretimi gerçekleşmektedir. Laktat; glikoliz sonucu oluşan bir ara ürün olan pirüvattan, anaerobik koşullarda laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi ile oluşturulur. Laktatın plazmadaki normal değeri 0,3-1,3 mmol/L'dir. Oksidatif fosforilasyon, laktattan dissosiyeye olan H^+ iyonlarının ATP üretiminde kullanılmasını sağlar. Oksidatif fosforilasyonda bozulma, H^+ iyonlarının artması nedeni ile asidoza yol açar. Laktat insanda L-isomeri şeklinde bulunur.

2.4.4. Bilirubin

Bilirubin, hemoglobinin son yıkım ürünüdür. Serumda konjuge (direkt) ve konjuge olmayan (indirekt) şekilde bulunur. 1 gr hemoglobinin yıkımı ile 35 mg bilirubin meydana gelmektedir (18). Günlük üretilen bilirubinin yaklaşık %70-80'i yaşlanmış eritrositlerdeki hemoglobinin yıkımından, geri kalanı ise kemik iliğinde erken yıkıma uğrayan eritrositlerden ve diğer hemoproteinlerin (sitokromlar, katalaz, peroksidaz) yıkımından oluşur. Potansiyel olarak toksik olan bilirubin plazmada albümine bağlanarak ve karaciğer tarafından atılımı yapılarak toksik etkisi azaltılmaktadır. Bu nedenle hepatosellüler hasarın varlığında ya da kolestatik karaciğer hastalıklarında serum bilirubin artışı gözlenir.

2.4.5. Albümin

Albümin, karaciğer sentez yeteneğini değerlendirmek için sık kullanılan testtir. 20 günlük yarı ömrü olup serum normal düzeyi 3.5-4.5 g/dl'dir (19). Albümin; kanda birçok maddenin taşınmasında, plazma onkotik basıncının düzenlenmesinde rol alır. Hipoalbuminemi durumu, kronik karaciğer hastalıklarının yanında nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve malnutrisyonda da görülebilir. Yarı ömrünün uzun olmasından dolayı akut karaciğer yetmezliğinde tanıda kullanılmaz.

2.4.6. Protrombin Zamanı

Faktör I (fibrinojen), II (prothrombin), V, VII ve X gibi koagülasyon faktörleri karaciğer tarafından sentezlenir. Protrombin zamanı da karaciğer

tarafından üretilen bu koagülasyon faktörlerinin üretimine bağlıdır. Akut karaciğer yetmezliğinde protrombin zamanı takibi, bu faktörlerin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle albümininden daha kullanışlıdır (15). Ayrıca kronik karaciğer hastalığının Child-Pugh sınıflamasında kullanılan parametrelerinden biridir (20).

2.4.7. Kan Üre Nitrojeni (BUN)

Protein yıkımı esnasında deaminasyon ile aminoasitlerden amonyak oluşur. Karaciğer, oluşan amonyağı üreye dönüştürerek amonyağın toksik etkisini engeller (21). Ateş, enfeksiyon gibi katabolizmanın arttığı durumlarda, proteinden zengin diyetle, gastrointestinal kanamada ve bazı ilaçların yan etkisi olarak üre sentezi artar. Serum BUN normal değeri 5-20 mg/dl değerleri arasındadır.

2.5. Son Dönem Karaciğer Yetmezliği Patofizyolojisi

Karaciğer yetmezliğinin etiyolojisi birçok farklı nedeni içermesine rağmen oluşan fizyopatolojik değişimler benzerlik göstermektedir. Oluşan komplikasyonların çoğu portal hipertansiyon zemininde gelişmektedir. Karaciğerde sirotik zemine sekonder olarak hepatik rezistansın artışı ve sistemik vazodilatasyon nedeni ile de volüm genişlemesi oluşması portal hipertansiyonun patogenezi oluşturur (22). Portal hipertansiyonda portal venöz basınç 10-12 mm Hg'nın üzerindedir (23).

Elektrolit ve ekstrasellüler sıvı regülasyonunda bozulma olması nedeni ile ileri evrede asit, plevral effüzyon, periferik ödem gözlenir (24). Volüm durumunda değişim olması ile sodyum düzeyinde de anormallikler hiponatremi ya da hipernatremi şeklinde karşımıza çıkabilir (25). Bunun yanında hipomagnezemi, hipo-hiperkalemi de gelişen renal disfonksiyon ve diüretik kullanımı ile ilişkilidir.

Kronik karaciğer hastalığında santral sinir sistemi değişiklikleri genellikle hepatik ensefalopati şeklinde belirir. Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak amonyak-üre döngüsü bozulur. Karaciğer yetmezliğinin şiddetine göre hepatik ensefalopati şiddeti de değişmektedir (Tablo 2.1). Bu nedenle serum amonyak düzeyi gelişebilecek serebral değişimler nedeni ile sık takip edilmesi gerekmektedir.

Karaciğer yetmezliğinin kardiyak etkisi ise genellikle, sistemik vasküler rezistansın düşük, kalp atım hızının yüksek olması ile sonuçlanır. Alkole bağlı

kardiyomiyopati ya da hemokromatozis gibi depo hastalıklarında infiltrasyona bağlı kardiyomiyopati gelişebilir ve kardiyak fonksiyonları deprese edebilir (26).

Pulmoner sistem de ise karaciğer yetmezliği durumunda karşılaşılabilecek iki fizyopatolojik durum hepatopulmoner ve portopulmoner sendromdur. İntrapulmoner vasküler dilatasyonun yanı sıra oda havasında $PaO_2 < 70$ mmHg veya $PAO_2 - PaO_2$ gradiyenti > 20 mmHg olması yani oksijenasyon düşüklüğü hepatopulmoner sendromun en önemli bulgusudur (27).

Portopulmoner hipertansiyonda ise;

- Ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) > 25 mmHg
- Pulmoner vasküler direnç (PVR) > 120 dyn.sn.cm⁻⁵
- Portal hipertansiyon zemininde pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAOB) 15 mmHg'dan daha düşük olarak görülür (28).

Portopulmoner hipertansiyon varlığı yüksek mortalite ve morbidite riski taşır.

Son dönem karaciğer yetmezliğinde renal fonksiyonlar da etkilenir. Bu durum primer olarak renal hastalıkla ilişkili olabilirken, akut tübüler nekroz veya hepatorenal sendromun bir sonucu da olabilir. Hepatorenal sendrom; herhangi bir ilaç toksisitesi, primer renal patoloji ya da hipovolemi olmadan karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Karaciğer yetmezliği nedeni ile gelişen kardiyak debide artma, kalp hızı artışı, düşük sistemik vasküler rezistans ile gelişen arteriyel hipotansiyon ve artmış plazma renin, noradrenalin ve antidiüretik hormon düzeyleri ile hepatorenal sendrom oluşur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalması, serum kreatin yüksekliği ($> 1,5$ mg/dl) ve 24 saatte kreatin klirensi < 40 ml/dk ile hepatorenal sendrom tanısı konulur. Ayrıca idrar volümü < 500 ml/gün olması ve idrar osmolaritesinin plazma osmolaritesinden yüksek olması tanıda yardımcı olan diğer kriterlerdir. Hepatorenal sendromlu hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası GFR 6. haftada düzelmeye başlar ve 3 yıllık sağkalım transplant sonrası %60 olarak gözlenmiştir (13).

Son evre karaciğer hastalığında prokoagülan ve antikoagülan faktör düzeyinde düşüklük olması nedeni ile kanama bozuklukları da mevcuttur. Hipersplenizm nedeni ile gelişen trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukları sıklıkla görülür. Son evre karaciğer hastalığında her ne kadar kanama riski fazla olsa da portal ven trombozu gibi trombotik komplikasyonlar da görülebilir.

Kardiyopulmoner sistemde intraoperatif dönemde kardiyopulmoner trombus oluşumu olgularda gösterilmiştir (29).

Tablo 2.1. Hepatik ensefalopatinin klinik bulgulara göre evreleri (30)

	Bilinç durumu	Entelektüel fonksiyonlar	Karakter	Nöromusküler fonksiyonlar
Evre I	Hipersomnia, insomnia	Hesap yapma yeteneğinde bozulma	Öfori, depresyon	Tremor, müsküler inkoordinasyon
Evre II	Yavaş yanıtlar, letarji	Dikkat eksikliği, zaman algısında bozulma	İrritabilite, konuşkanlık	Yavaş konuşma, asteriksiz, el yazısında bozulma
Evre III	Somnolans, konfüzyon	Yer-yön algısında bozulma	Apati, anksiyete, uygunsuz davranışlar	Hipo-hiperaktif refleksler, ataksi, nistagmus
Evre IV	Semi-stupor, stupor, koma	Entelektüel fonksiyon tam kaybı	Paranoya, öfke, davranış kaybı	Opistotonus, babynski, dilate pupiller, rijidite

2.6. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, akut ya da kronik karaciğer yetmezliğinde tüm yaş gruplarında uygulanabilen en etkili ve küratif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Nakil planlanan hasta için sağlam karaciğer 2 kaynaktan elde edilebilir.

- 1) Beyin ölümü gerçekleşen olan kişilerde ailelerinin izin vermesi halinde organlarının alınıp nakil bekleyen hastalara nakledilmesi. Bu kadavradan karaciğer naklidir.
- 2) Nakil bekleyen hastanın sağlıklı akrabalarından birinin gönüllü olması durumunda, karaciğerin bir kısmının alınıp hastaya nakledilmesidir. Bu da canlı vericili karaciğer nakli olarak adlandırılır. Hastanın kan bağı olan yakınlarının öncelikli olarak tercih edilmesi ile kan grubu ve doku uyumu, gönüllü ve kan bağı olmayan vericinin karaciğerine göre oldukça iyi olmaktadır.

Canlı vericili karaciğer nakillerinde karaciğer vericisi, birinci derece yakınlar ve diğer akrabalarından gönüllü, 18-55 yaşları arasında, kan grubu uygun olan, herhangi bir ek hastalığı olmayan, hepatit ve HIV serolojisi negatif ve biyokimyasal

parametreleri ve mental durumu normal olan kişiler arasından seçilmektedir (31,32).

2.6.1. Hasta Seçimi

Karaciğer transplantasyonu ayrıntılı bir değerlendirme ile hasta seçimi yapılan bir durumdur. Karaciğer yetmezliği olanlarda çeşitli sınıflamalar kullanılarak hastalığın ciddiyeti belirlenmekte ayrıca bu sınıflamalar kullanılarak nakil için hasta seçimi de yapılmaktadır.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastaların prognozunu belirlemek için “Child-Turcotte-Pugh” sınıflaması ve “Model of End Stage Liver Disease (MELD)” kullanılmaktadır (33). MELD skoru 10 puan üzeri olan ve CHILD (Child Turcotte-Pugh) skoru 7 puan üzeri olan hastalar karaciğer nakline yönlendirilmektedir (34). CHILD sınıflaması karaciğer yetmezliğinde prognozu belirlemenin yanında, hastalığı evrelendirmek ve nakil gerekliliğini öngörmek için de önemlidir (Tablo 2.2). Bunun yanında daha öznel olan MELD ve PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) skorları da kullanılmaktadır. PELD skoru 12 yaş altı pediatrik karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılır. Hasta 12 yaş üzerinde ise PELD yerine MELD skoru kullanılmaktadır (35).

Tablo 2.2. CHILD sınıflaması (36)

Parametreler	1 puan	2 puan	3 puan
Albümin	> 3,5 mg/dl	2,8-3,5 mg /dl	< 2,8 mg/dl
Total bilirubin	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl
Protrombin zamanı	< 4 sn	4-6 sn	> 6 sn
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	I-II	III-IV

Toplam puan; ≤6: Child A, 7-9: Child B, ≥10: Child C

MELD skorlaması:

$$11,2 \times \log(\text{INR}) + 3,78 \times \log(\text{Bilirubin}) + 9,57 \times \log(\text{Kreatinin}) + 6,43$$

PELD skorlaması:

$$0,436 [\text{yaş} (<1 \text{ yıl})] - 0,687 \times \log(\text{albümin gr/dl}) + 0,480 \times \log(\text{total bilirubin mg/dl}) + 1,87 \times \log(\text{INR}) + 0,667 [\text{büyüme geriliği} (< -2\text{Std. deviasyon})]$$

2.6.2. Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

Karaciğerin Malign Hastalıkları

- Hepatoselüler Kanser
- Karsinoid Tümör
- Epiteloid Hemanjioendotelyoma
- Adacık Hücre Tümörü
- Kolanjiyokarsinom

Akut Karaciğer Yetmezliği

- Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C
- İlaçlar
- Otoimmün hepatit
- Reye Sendromu
- Budd-Chiari Sendromu
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- Wilson hastalığı
- Kriptojenik

Kronik Karaciğer Yetmezliği

- Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu
- Alkolik Karaciğer Hastalığı
- Non-alkolik Karaciğer Yağlanması
- Kriptojenik Karaciğer Hastalığı
- Otoimmün Hepatit

Karaciğerin Metabolik Hastalıkları

- Crigler-Najjar Sendromu
- Wilson Hastalığı
- Herediter Hemokromatozis
- Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
- Glikojen Depo Hastalığı I ve IV
- Galaktozemi
- Hemofili A ve B
- Tip 1 Hiperoksalüri
- Kistik Fibrozis

Karaciğerin Vasküler Hastalıkları

- Budd-Chiari Sendromu ve Venooklüziv Hastalık

Kolestatik Karaciğer Hastalıkları

- Biliyer Atrezi
- Primer Biliyer Siroz
- Sekonder Biliyer Siroz
- Primer Sklerozan Kolanjit
- Alagille Sendromu

Diğer Nedenler

- Yetişkin Polikistik Karaciğer Hastalığı
- Caroli Hastalığı
- Ağır Graft-Versus-Host Hastalığı
- Nodüler Regeneratif Hiperplazi

2.6.3. Karaciğer Transplantasyon Kontrendikasyonları

Karaciğer transplantasyonu mutlak kontrendikasyonları (34):

- Kesin kontrendikasyonlarından biri aktif alkol - madde kullanımıdır. Hasta en az 6 ay kullanmaması durumunda nakil adayı olabilmektedir.
- Semptomatik koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı gibi kardiyak hastalığı olanlarda karaciğer transplantasyonu kontrendikedir. Ayrıca ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ≥ 50 mmHg olduğu ilerlemiş kardiyopulmoner hastalıklarda karaciğer nakli kesin kontrendikedir. Bu hastalarda postoperatif %100 mortalite oranı belirtilmiştir. Pulmoner arter basıncı ≤ 35 olan hastalar nakil için uygun görülmektedir.
- Karaciğer nakli yapılan hastanın postoperatif dönemde bakım ve medikasyonunun eksiksiz olması gerekmektedir. Postoperatif bakıma uygun psikososyal desteğin sağlanamayacağı hastalarda transplantasyon kontrendikedir.
- Ekstrahepatik malignite,
- Aktif enfeksiyon / sepsis,
- Beyin ölümü.

Karaciğer transplantasyonu göreceli kontrendikasyonları:

- Diffüz portal ven trombozu,
- Kolanjiyokarsinom,
- AIDS,
- İleri yaş.

2.6.4. Karaciğer Transplantasyonunda Cerrahi Süreç

I. Diseksiyon Fazı (Preanhepatik dönem, Hepatektomi)

Hasta karaciğer çevresinde yer alan portal ven, vena kava ve hepatik arter gibi vasküler yapılar ve koledok kanalı serbestleştirilip karaciğerin etrafındaki yapışıklıklar diseke edilir. Bu faz pre-anhepatik faz olarak da adlandırılır. Kanama, batın içi asit boşaltılması, karaciğer manipülasyonları sonucu venöz dönüşün azalarak hipotansiyon gözlenmesi bu fazda karşılaşılabilecek ve hasta hemodinamisini etkileyebilecek sorunlardır. Özellikle kanama; hastanın kanama bozukluğunun

şiddetine, geçirilmiş operasyon öyküsüne ve portal hipertansiyon derecesine bağlı olarak değişen ve diseksiyon fazında hayati önem taşıyan bir sorundur. Bu fazda uygun sıvı ve kan replasmanının yapılması büyük önem arz etmektedir (37).

Diseksiyon fazından anhepatik faza geçerken vasküler yapıların klemplenmesi için 2 farklı yöntem kullanılabilir. Bu tekniklerin tercihi hastanın genel durumuna göre değişmektedir. Bu yöntemlerden biri hasta karaciğerin vena kava ile birlikte çıkarılmasını sağlayan, vena kavanın total klemplenmesi tekniği olup konvansiyonel yöntemdir. Diğeri ise vena kavanın yan ve parsiyel olarak klemplendiği, böylece kavadan akımın devam ettiği Piggy-Back tekniği olarak adlandırılır. Akımın idame ettirilmesi sonucunda hem hastanın kardiyak debisi korunur hem de renal perfüzyonun da bozulması önlenmiş olur. Bunu yanında portal ven akımı kesilmediği için venöz konjesyon da engellenmiş olur (38).

II. Anhepatik Faz

Alicıdan hasta KC'in çıkarılması sırasında konvansiyonel yöntem tercih edilmesi ile vasküler yapıların (infrahepatik-suprahepatik vena kava, portal ven, hepatic arter) tamamen oklüzyon hali yaratılmış olur. Bu şekilde anhepatik fazda kardiyak debi kollateral dolaşıma bağımlı hale gelir, kardiyak output azalması ile de hipotansiyon gözlenir. Hasta agresif vasoaktif ajan ve sıvı replasmanı ile ortalama 1 saat total oklüzyon halini tolere edebilir ancak sürenin uzaması ile arteriyel basınç ve mikst venöz oksijen saturasyonu tedaviye rağmen düşer. Bu nedenle ileri evre karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hemodinamik değişimleri gözlemek adına geçici olarak inferior vena kava klemplenir. Bu şekilde test klempini uygulananak gelişecek hemodinamik instabilite hakkında öngörü oluşturulur (38). Bir diğerk teknik olan Piggy-Back yönteminin ise cerrahi ekip için bir takım güçlükleri söz konusudur.

Anhepatik faz boyunca vital parametrelerin stabilizasyonu için yapılan agresif sıvı replasmanının anhepatik fazın bitimiyle preload artışına sekonder kardiyak dekompanseasyon ve kardiyopulmoner komplikasyon yaratabileceği unutulmamalıdır. Anhepatik faz bitiminde splanknik dolaşım portal ven klempinin kaldırılması ile nakledilen yeni karaciğeri perfüze eder ve reperfüzyon fazı başlar (38).

III. Reperfüzyon Fazı

Portal ven klemelinin kaldırılması ile başlayan reperfüzyon fazı hemodinamiyi stabil halde korumak açısından kritik bir fazdır. Hiperkalemiye sekonder kardiyak arrest, bradikardi ya da perfüzyonu takiben ciddi hipotansiyon gelişebilir. İmmüsuprese ortam yaratmak ve iskemi-reperfüzyon hasarından korumak için 10 mg/kg metilprednizolon (üst sınır 500 mg) perfüzyon öncesi, yavaş iv infüzyon şeklinde uygulanır.

Hepatik arter ve safra yolları anastomozları bu dönemde tamamlanır. Genel olarak safra yolu anastomozları koledokokoledokostomi ile nadir olarak da R&Y koledokojejunostomi ile yapılır.

2.6.5. Karaciğer Transplantasyonu Anestezi Yönetimi

Nakil kararı verilen karaciğer alıcısının mortalite ve morbiditesi yüksek olan transplantasyon cerrahisi için optimal önlemler alınarak operasyona alınması önerilir.

2.6.5.1. Preoperatif değerlendirme

- Solunum Sistemi Değerlendirilmesi

Karaciğer yetmezliği durumunda pulmoner hipertansiyon, intrapulmoner şantlar gözlenebilir. Ayrıca asit ve plevral efüzyon sonucunda restriktif pulmoner tablo gelişir ve hipoksemi gözlenebilir. Ventilasyon-perfüzyon anormallikleri ortaya çıkabilir. Gelişmiş olan bir portopulmoner hipertansiyon vazodilatör yanıtı mevcut ise karaciğer nakli için kontrendikasyon oluşturmaz (37).

- Kardiyovasküler Sistem Değerlendirilmesi

Özellikle ileri yaş hastaların karaciğer nakil adayı olması ve yaş ile birlikte eşlik eden kardiyak hastalık varlığı perioperatif dönemde ciddi komplikasyonların nedeni olabilir. Karaciğer yetmezliğinin etiolojisinde yer alan faktörler aynı zamanda miyokardiyal etki de yapabilir. Alkolik karaciğer hastalıkları, hemakromatozis ve Wilson hastalığında, noniskemik kardiyomyopati görülebilir. Portopulmoner hipertansiyon (PPH), sağ kalp yetmezliği ile ilişkili olup perioperatif dönemde mortalite artışına yol açabilir (39).

Nakil hazırlığı aşamasında; özellikle ileri yaş, ek kardiyak hastalığı olan hastalar preoperatif dönemde kardiyak açıdan detaylı değerlendirilmelidir. Kontrast madde zorunluluğu nedeni ile koroner anjiyografi bu hastalarda altın standart olmasına rağmen tercih edilmeyip, bunun yerine transtorasik EKO ve stres testi kullanılabilir. Pulmoner hipertansiyon ve valvüler kapak hastalıkları tanısında etkili olan ve postoperatif dönemde oluşabilecek kardiyak hadiselerin öngörülmesini kolaylaştıran dobutamin stres ekokardiyografi birçok merkezde uygulanabilmektedir (40). Son evre karaciğer yetmezliği olan hastalarda egzersiz testi uygun olmadığı için bunu yerine stres EKO, miyokardiyal perfüzyon testi kullanılmaktadır.

- Santral Sinir Sistemi Değerlendirilmesi

Karaciğer yetmezliğinin ilerlemesi hepatik ensefalopati durumunu beraberinde getirebilir. Hastada uyku hali, derin koma, yanıtsızlık gözlenebilir. Ayrıca kullanılan diüretikler elektrolit imbalansı da yaratarak serebral etkilenimi kötüleştirebilir. Gastrointestinal kanama ve enfeksiyon ensefalopatinin kötüleşmesine neden olabilir. Benzodiazepinler preensefalopatik hastalarda kullanılmamalıdır. Serebral perfüzyon basıncının 3. ve 4. derece ensefalopatisi olan hastalarda 60 mmHg üzerinde tutulabilmesi için intrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılmalıdır (41).

- Hematolojik Sistem Değerlendirilmesi

Karaciğer yetmezliğinde koagülasyon faktörleri sentezi azalır. Trombositopeni hastaların büyük çoğunluğunda gözlenir. Prokoagülan ve antikoagülan sistem arası denge bozulur. Bu dengenin bozulması nedeni ile intraoperatif kanama, hemostatik instabilite öngörülememesinden dolayı transplantasyon öncesi kan ürünü hazırlığı yapılmalıdır. İntraoperatif kan ürünü gereksinimi ile preoperatif dönemdeki koagülopatinin ciddiyeti arasında korelasyon mevcuttur (41).

- Renal Sistem Değerlendirilmesi

Hepatorenal sendrom karaciğer yetmezliğinde en yaygın rastlanan üriner sistem patolojisidir. Kontrast madde kullanımından ve nefrotoksik ajanlardan bu

hastalarda kaçınılmalıdır. Preoperatif dönemde ilerlememiş renal hastalıkların, postoperatif dönemde kötüleşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (42).

- Endokrin Sistem Değerlendirilmesi

Akut fulminan hepatitte glukoneogenezin bozulması nedeni ile hipoglisemi gözlenir. Kronik karaciğer yetmezliğinde ise insülin klirensinde azalma nedeni ile insülin direnci gelişmekte glukoz intoleransı görülmektedir. Bu nedenle preoperatif ve intraoperatif dönemde kan glukoz düzeyi takibi karaciğer yetmezlikli hastalarda önemlidir.

- Gastrointestinal Sistem Değerlendirilmesi

Özellikle özefagus varisleri ve asit son dönem karaciğer hastalığında sık rastlanmaktadır. Anestezi indüksiyonu esnasında mide boşalması geciken bu hastalarda aspirasyon riski nedeni ile dikkat edilmesi gerekir. Aspirasyon riskini önlemek için ranitidin, metoklopramid, partikülsüz antiasitler kullanılabilir (43).

- İlaç Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Plazma onkotik basıncını sağlayan ana protein olan albümin karaciğerde sentezlenir. İlerlemiş karaciğer yetmezliğinde albümin düzeyi 2 gr/dl altına düştüğü zaman intravasküler volüm korunmasında ve albümin ile taşınan ilaçların, atık maddelerin metabolizmasında sorunlar ortaya çıkmaktadır. İlaç dağılım hacmi artmaktadır. Opioid gibi anestetik ajanların dağılım hacimlerinde artış, etki sürelerinde uzama görülmektedir. Ayrıca albümin düzeyi azalması ile serbest ilaç formlarında artış gözlenmesi, bu ilaçların uzamış etkilerine neden olabilmektedir (43).

2.6.5.2. Premedikasyon

Benzodiazepinler kullanılabilir. Erişkin hastalara preoperatif oral 5-10 mg diazepam, 2-3 mg lorazepam kullanılabilir. Pediyatrik hastalarda ise oral yoldan 0.1-0.2 mg/kg diazepam premedikasyonda tercih edilebilir. Ancak hepatik ensefalopatisi olan hastalarda benzodiazepinler kullanılmamalıdır. Ayrıca karaciğer hastalığı olanlarda koagülasyon da bozulduğu için intramusküler (i.m.) enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Gastrik boşalma yavaşladığı için tüm hastalar tok

kabul edilmeli, anestezi indüksiyonu öncesi aspirasyon riskini en aza indirmek için H₂ reseptör blokörleri ve partikülsüz antiasit verilmelidir (43).

2.6.5.3. Monitörizasyon

Karaciğer transplantasyonunda monitörizasyon (44,45):

- ✓ EKG,
- ✓ Puls Oksimetre,
- ✓ Arteriyel Kateter,
- ✓ Santral Venöz Kateter,
- ✓ Kapnograf,
- ✓ Isı probu,
- ✓ Transözefagial EKO (TEE),
- ✓ Pulmoner arter kateteri (PAK).

EKG; elektrolit düzeyinde olan ani değişimlerin kardiyak etkisini gözlemleyip tedavisi açısından oldukça önemlidir. Özellikle perfüzyon sonrası hiperkalemi görülen karaciğer transplantasyon cerrahisinde mortal olabilecek aritmiler görülebilir (41).

Arteriyel kateterizasyon; ani gelişen hemodinamik değişiklikleri anlık yakalayabilmek, kan basıncını anlık takip edebilmek için önemlidir. Ayrıca arteriyel kanülasyon; kan gazı, biyokimyasal parametreler ve koagülasyon testleri için kan örneklerinin kolay ve tekrar tekrar girişim yapılmadan elde edilmesini sağlamaktadır.

Santral ven ve Pulmoner Arter Kateterizasyonu (PAK); çoğu merkezde standart monitörizasyon olarak kabul edilmektedir. Doku perfüzyonunu sürdürmek amacıyla yeterli sıvı replasmanı yapılmalıdır. Karaciğer nakli cerrahi aşamaları arasındaki farklılıklardan dolayı santral venöz basınç (SVB) ölçümü kısıtlı değere sahiptir. Ancak özellikle hepatektomi fazında karaciğer konjesyonunu engelleyip kan kaybını önlemek için SVB değerlerini düşük aralıklarda tutmak gerekmektedir. SVB > 5 mmHg değerlerinde kan kaybının fazla olduğu belirtilmiştir (46).

Anestezi indüksiyonu öncesi santral ven kateterizasyonu yapılabilir. Ancak fazla miktarda asit mevcut olan, solunum sıkıntısı olan hastalarda kateterizasyon

esnasında Trendelenburg pozisyonu mevcut solunum sıkıntısını arttırabilir, akciğerde atelektaziye yol açabilir (47).

PAK; intraoperatif sürekli kardiyak debi ve sistemik vasküler direnç monitörizasyonu açısından faydalı bulunsa da kateter takılma işlemi esnasında kardiyak aritmiler sık gözleendiği için son yıllarda daha noninvaziv yöntemler önerilmektedir (47).

Isı probu; geniş insizyon ve uzun operasyon süresi nedeni ile hipotermiyi önlemek adına önemlidir. Isı kaybı riski yüksek olan karaciğer transplantasyonunda ısıtıcı cihazlar kullanılmalı, hastaya replase edilen sıvılar ısıtılarak verilmeli, hava ısıtılmalı ve sıvı replasmanı yeterli şekilde sağlanmalıdır (45).

Transözefagial EKO; kalp kapaklarını, ventriküler fonksiyonu değerlendirebileceğimiz, emboli tanısını kesinleştirebileceğimiz göreceli olarak noninvaziv bir monitörizasyondur (48). Ancak özefagus varisleri olan hastalarda dikkatli yerleştirilmesi varis kanaması yaratmamak adına çok önemlidir (49).

Bunların yanında tüm hastalara idrar sondası ve nazogastrik tüp (N/G) takılmalıdır. TEE takılması sırasında olduğu gibi N/G takımı esnasında da koagülopati varlığı ve özefagus varis olma riski göz ardı edilmeden dikkat edilmelidir.

Ayrıca intraoperatif dönemde gelişebilecek ani kanamalarda kullanmak için periferik ve santral olmak üzere iki adet 8F veya geniş damar yolu yerleştirilmelidir. Hastada tam inferior vena kava oklüzyonu yapılacaksa üst ekstremitte tercih edilmelidir. Hızlı infüzyon seti de, hızlı ve ısınmış (37°C, 1,5 L/dk) kan ve sıvı replasmanı yapılması için hazır olmalıdır (50).

Diğer Dolaşım Monitörizasyonları: Noninvaziv ya da daha az invaziv olan modern monitörizasyon metodları son yıllarda geliştirilmiştir. Bu modern monitörizasyon araçları arasında LIDCO (lityum dilüsyon yöntemi) ve PICCO (termodilüsyon yöntemi) sayılabilir. Bunlar puls kontür analizi ile kardiyak debiyi ölçebilen cihazlardır.

2.6.5.4. Anestezi indüksiyonu

Premedikasyon; hastada ilerlemiş hepatik ensefalopati yoksa uygulanabilir, ancak karaciğer yetmezliği olan hastalarda koagülopati varlığından dolayı im enjeksiyondan kaçınılması gerektiği unutulmamalıdır. Preoksijenizasyonun ardından hemodinamik duruma göre hipnotik ajan titre edilerek verilebilir. Ayrıca anestezi indüksiyonu esnasında da benzodiyazepinlerden midazolam, amnezi etkisi ve hemodinamiyi nispeten koruması nedeni ile hipnotik ajanlarla kombine halde tercih edilebilir. Nondepolarizan kas gevşeticilerin ilk doz ihtiyacı albümin düzeyinin düşmesi, ekstraselüler hacim artışı nedeni ile daha yüksektir, ancak etki süreleri daha uzundur. Bu nedenle sisatrakuryum ve atrakuryum organ bağımsız, plazmada Hoffman reaksiyonu ile elimine olmaları nedeni ile tercih edilir ancak diğer nondepolarizan kas gevşeticiler de güvenle kullanılabilir (50). Özellikle renal disfonksiyon da eşlik eden hastalarda kas gevşetici olarak hiperkalemi riskinden dolayı süksinilkolin kullanılmamalıdır (44). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda gastrik boşalma daha yavaş olması, GİS kanama riski ve asit nedeni ile abdominal distansiyon olabileceği için hızlı-seri indüksiyon tercih edilmeli, entübasyon esnasında krikoid bası uygulanmalıdır.

Anestezi idamesinde hava-oksijen karışımı ile birlikte inhaler ajanlardan isofluran, desfluran veya sevofluran tercih edilebilir (51). Inhaler ajanların hepatik etkilerini karşılaştıran deneysel bir çalışmada 1 MAK üzerinde desfluranın doz bağımlı olarak hepatik kan akımını azalttığı gösterilmiş, ancak insan çalışmalarında isoflurana göre desfluranın hepatik akıma daha iyi etkileri olduğu belirtilmiştir (43). Sevofluran metabolitlerinin böbrekler zerine etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada sevofluran metabolitlerin karaciğer transplantasyonu esnasında böbrekler üzerinde minimal etkileri olduğu görülmüştür (52).

Anestezi idamesinde inhaler ajanlara ilave olarak fentanil veya remifentanil infüzyonları da analjezik olarak kullanılabilir (51). Propofol, kafa içi basıncının arttığı durumlarda idame intravasküler infüzyonlara alternatif olabilir. İdame inhaler ajan olarak nitroz oksit özellikle perfüzyon esnasında intravasküler hava kabarcıklarının genişlemesine neden olabileceği için kullanılmamalıdır.

İyi bir intraoperatif sıvı yönetimi ve erken ekstübasyon ile yeni karaciğer fonksiyonlarında hızlı bir derlenme görülür. Genellikle güvenli olduğu ve derlenmeyi hızlandırdığı için erken ekstübasyon son yıllarda daha fazla tercih edilmektedir (43).

2.6.5.5. İntraoperatif yönetim

- Preanhepatik faz (Diseksiyon fazı)

Bu fazda batının açılmasıyla fazla miktarda asit drenajı, venöz dönüşün geçici obstrüksiyonu ve karaciğerin manipülasyonu hemodinamik instabiliteye neden olur. En önemli karşılaşılabilecek problem bu fazda kanamadır. Preoperatif dönemde kan ürünü hazırlığı yapılmalıdır. İntraoperatif dönemde santral venöz basıncı düşük tutmak, normotermiyi sağlayarak hipotermiye bağlı koagülasyon bozukluğunun önüne geçmek bu fazda kan kaybı yönetimi için önemlidir (53). Bu fazda tromboelastogram (TEG) ve laboratuvar testleri koagülasyon değerlendirme açısından kullanılabilir. Son yıllarda karaciğer transplantasyonu cerrahisi esnasında kan ürünü ihtiyacı azalmaktadır. Kanama çok fazla olmadığı sürece gereksiz kan ürünü replasmanı yapılmaması önerilmektedir. Böylece kan ürünü transfüzyonu sonucu oluşabilecek asit-baz dengesizliği, hiperkalemi, hipokalsemi, hipotermi, hemolitik reaksiyonlar, anafoksi ve enfeksiyon gibi istenmeyen sonuçların önüne geçilmektedir (40,54).

Dilüsyonel anemi nedeni ile gereksiz kan transfüzyonu intraoperatif dönemde diüretiklerin kullanımı ile de önlenabilir. Genel olarak daha fazla kullanılan mannitol özellikle hepatorenal sendromun eşlik ettiği hasta grubunda tercih edilmektedir. Ayrıca mannitol antioksidan özelliği yanı sıra fibrotik hale gelen karaciğerin konjesyonu ve çevre abdominal dokulardaki biriken sıvı atılımı için önemlidir.

- Anhepatik faz

Inferior vena kava ve portal ven klemplenmesi ile karaciğere kan akımının oklüzyonu ile başlar, greft perfüzyonu ile sona erer. Vasküler yapıların klemplenmesi venöz dönüşü azaltarak hemodinamik instabiliteye neden olur, renal perfüzyon bozulur. Hemodinamik stabilite ve kan kaybı venövenöz bypass (VVB)

ile sağlanabilir. Ancak her ne kadar hemodinamiyi koruma, kan kaybını azaltma gibi avantajları olsa da tromboemboli, brakial pleksus yaralanması, hava embolisi gibi riskleri de mevcuttur (55,56). Restriktif sıvı idamesi ile birlikte vasoaktif ajan kullanımını VVB'ye alternatif olmuştur.

Kan transfüzyonu ile birlikte oluşan sitrat yükü anhepatik fazda karaciğerin çıkarılması ile metabolize edilemez. Ayrıca sitrat, kalsiyum şelatörü olması nedeni ile hipokalsemiyi de beraberinde getirir. Bu nedenle anhepatik fazda sık kalsiyum ölçümü gereklidir.

Karaciğer yokluğunda metabolitlerin temizlenememesi nedeni ile asidoz tablosu gelişir. Kan gazı yakın takibi ile sodyum bikarbonat replasmanı yapılabilir. Ancak sodyum bikarbonat yüksek doz replasmanının hipernatremi, hiperosmolalite oluşturabileceği unutulmamalıdır.

Anhepatik fazda aynı zamanda koagülasyon faktörlerinde ve trombosit sayısında azalma meydana gelir (43).

Anhepatik faz bitiminde perfüzyon ile birlikte ciddi hipotansiyon, kalp hızında azalma, SVR azalması ve PAB artışı ile karakterize post- reperfüzyon sendromu birkaç dakika içinde (59). Bu hemodinamik değişimlerde, gelişen ciddi hipotansiyonda anhepatik faz sırasında üretilmiş olan interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı savunulmaktadır (57,58).

- Reperfüzyon fazı

Reperfüzyon fazı venöz anastomozlar tamamlanıp klempler kaldırıldığı zaman başlar yeni greft karaciğer perfüzyonu böylece sağlanmış olur. İnferior vena kava üzerindeki klempler kaldırılması sonrası hemodinamik değişimler de meydana gelir. Kardiyak preload artar, SVR ve kan basıncı düşer. Hepatik arterin reperfüzyonu ile birlikte ilk 5 dk içinde 1 dk'dan uzun süren kan basıncında %30 dan fazla düşüş reperfüzyon sendromu olarak tanımlanmıştır (58,59). Reperfüzyonun neden olduğu bu değişimler cerrahi teknik olarak venöz dönüşe kısmi olarak sağlayan Piggy-back yönteminin kullanılması ile en aza indirilebilir (45,60).

Perfüze olan yeni karaciğerden sitotoksik oksijen radikalleri ve ksantin oksidaz salınır. Reperfüzyon fazı ile hipokalsemi, hiperkalemi gözlenir ve tedavi edilmeleri gerekmektedir. Perfüzyon sonrasında oluşan koagülasyon bozuklukları için TEG takibi yapılarak koagülasyon parametreleri değerlendirilebilir. TEG takibi; protamin ihtiyacı, antifibrinolitik tedavi, TDP, kriyopresipitat ve platelet gereksinimi hakkında bilgi verir.

Bu fazda hipervolemiyi önlemek için düşük SVB hedeflenir. Bunun yanı sıra SVB düşürülemediği durumlarda nitrogliserin de kullanılabilir (54,61).

Reperfüzyon ile gelişen asidozda düzelme olması, kalsiyum düzeyinde artış, idrar çıkışının iyileşmesi ve intraoperatif dönemde safra drenajının gözlenmesi karaciğer fonksiyonlarındaki iyileşmeyi gösterir.

2.6.5.6. Ekstübasyon dönemi

Son yıllarda erken ekstübasyon oranı karaciğer nakli yapılan hastalarda artmıştır (62). Böylece hem hastaların mekanik ventilatöre bağlı kaldıkları süre azalmakta, hem de erken derlenme sağlanarak hastane kalış süresi ve maliyet azalmaktadır.

Ancak preoperatif dönemde mekanik ventilatöre bağlı hastalar, akut karaciğer yetmezliği kliniği ile cerrahiye alınan hastalar, intraoperatif dönemde kan ürünü transfüzyonu fazla olan hastalar ilk 24 saat içinde ekstübasyonu tolere edememektedirler (63). Bu şekilde preoperatif risk faktörleri yüksek olan hastaların erken ekstübasyonu, greft perfüzyonunu, oksijenizasyonunu bozabilir.

2.6.5.7. Postoperatif komplikasyonlar

Tablo 2.3. Postoperatif komplikasyonlar

Erken Dönem	Geç Dönem
Greft disfonksiyonu	Greft rejeksiyonu
Portal /hepatik ven trombozu	Enfeksiyon
Kanama	İmmünsüresyon yan etkileri
Kardiyovasküler olaylar	Biliyer obstrüksiyon
Sepsis	Koroner arter hastalığı
Akut böbrek hasarı	Diyabet
Pulmoner problemler	

2.7. Kan Transfüzyonu

Kan transfüzyonu; tam kan, eritrosit konsantresi, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, trombosit konsantresi, kriyopresipitat, koagülasyon faktörleri, albumin, immünglobulinler ve benzerlerinin hastaya verilmesini içerir. Kanın uygun kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltsa da transfüzyon; bir takım riskleri de içermektedir (64).

Ayrıca kan ürünleri maliyeti yüksek ve kaynak sınırlı olduğu için “kan bileşenlerinin sınırlı kullanılması” ilkesi benimsenmiştir. Bu prensibe göre anestezi ve cerrahi öncesi hastanın kanama profili, pıhtılaşma bozuklukları ve eşlik eden diğer hastalıkları değerlendirilmeli, kan transfüzyonunu azaltacak önlemler alınmalıdır.

2.7.1. Kan Bileşenleri

Tam kan

Santrifüj edilmemiş, eritrosit, trombosit, plazma ve pıhtılaşma faktörlerinden oluşan kandır. Saklanma süresi koruyucu solüsyonlara bağlı olmakla birlikte, +2°C ile +6°C arasında saklanmalıdır. Donörden alındıktan sonra 24 saat içerisinde hastaya verilen tam kan ise taze tam kandır.

Tam kan kullanımı volüm yüklenmesi yarattığı için ve alerjik reaksiyon riski daha fazla olduğu için nadirdir (65). Ancak total kan volümünün %30’dan fazla kaybında, pediatrik hastalarda exchange amaçlı ve açık kalp operasyonlarında tam kan replasmanı gerekebilir. 1 ünite tam kan hemoglobini 1 g/dl, hematokriti %3 artırır.

Eritrosit süspansiyonu

Ek solüsyonlarla birlikte yaklaşık 350 ml olup, 150-200 ml eritrosit ve 20-30 ml plazma, minimal lökosit içerir. Tam kan santrifüj edilir, trombositlerden zengin plazması ayrıştırılarak eritrosit süspansiyonu elde edilir. +1°C ve +6°C arasında 21-42 gün kadar saklanabilmektedir. Eritrosit süspansiyonunun buzdolabından çıkarıldıktan sonra 30 dakika içinde transfüzyonuna başlanmalı ve 3-4 saat içerisinde de tamamlanmalıdır. Kan torbasına ve setine ilaç eklenmemelidir.

Kanama, travma, operasyon öncesi ya da klinik bulgu veren anemi tedavisinde eritrosit süspansiyonu kullanılabilir. Tam kana benzer şekilde 1 ünite eritrosit süspansiyonu hemoglobini 1 g/dl, hematokriti %3 artırır. Eritrosit süspansiyonu için cross match ile doğrulanan, ABO kan grubu ve Rh uyumu gerekmektedir (65).

İmmün sistemi baskılanmış CMV (-) olan hastalarda ve sık, uzun süreli transfüzyon öngörülen alloimmünizasyon önlenmesi amaçlanan hastalarda lökositlerden arındırılmış eritrosit süspansiyonu kullanımı tercih edilmektedir. Böylece risk grubuna giren hastalarda CMV (sitomegalovirüs), TRALI (transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı) gibi komplikasyonların kaynağı olan lökositler, eritrosit süspansiyonundan uzaklaştırılmış olmaktadır (65). En sık kullanılan yöntem %99,9 oranında lökositleri uzaklaştıran lökosit filtrasyonudur.

Eritrosit süspansiyonu serum fizyolojik ile yıkanarak plazma, trombosit, lökositler uzaklaştırılır, yıkanmış eritrosit süspansiyonu oluşturulur. Alerjik reaksiyonların önlenmesi için, IgA eksikliği olan hastalarda tercih edilir ya da yenidoğanın alloimmün trombositopenisinde kullanılır (66).

Trombosit süspansiyonu

Donörden alınan tam kan 6-8 saat içinde iki defa santrifüj edilir, eritrosit, plazma hücrelerinden ayrıştırılır ve trombosit süspansiyonu elde edilir. 1 ünite trombosit süspansiyonu 40-70 cc plazma içerisinde $5,5 \times 10^{10}$ trombosit içerir. Trombosit süspansiyonları $+20^{\circ}\text{C}$ ve $+24^{\circ}\text{C}$ 'de çalkalanarak 5 gün boyu saklanabilmelerine rağmen 5. gün sonunda bakteriyemi riski de artmaktadır. Trombosit süspansiyonu için ABO ve Rh uyumu olması gerekir ancak cross match yapılmasına gerek yoktur. Trombositopeni, cerrahi öncesi trombosit replasmanı ihtiyacı, trombosit fonksiyon bozuklukları durumunda trombosit süspansiyonları kullanılabilir. Ancak trombosit yıkımı ile seyreden immün trombositopenik purpura (ITP), trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) gibi hastalıklarda kanama olmadığı sürece trombosit replasmanı yapılmamalıdır (65).

Havuzlanmış trombosit süspansiyonları 6-8 ünite random trombosit süspansiyonundan elde edilir ve bakteriyel kontaminasyon riski nedeni ile 4 saat

içinde kullanılmalıdır. Donör kanın yalnız trombositleri ayrıştırılıp geri kalan kısmının donöre geri verilmesi ile aferez trombosit süspansiyonu elde edilir. Aferez trombosit süspansiyonu kontaminasyon riski az olması nedeni ile avantajlı olmasına rağmen maliyet ve donör bulma açısından bir takım dezavantajları mevcuttur.

Taze donmuş plazma

Tam kan 6 saat santrifüj edilir, trombositten zengin plazma ve eritrosit süspansiyonuna ayrılır. Trombositten zengin plazmanın da trombositleri ayrıştırılıp dondurulması ile taze donmuş plazma (TDP) oluşur. 1 Ü TDP 200-300 ml volümünde olup immünoglobulin, albümin pıhtılaşma faktörleri ve doğal antikoagülanları içerir (67). TDP, -25°C'den daha düşük ısılarda 36 ay saklanabilir, -18°C ile -25°C arasında ise 3 ay saklanabilmektedir. Eritilmiş olan TDP tekrar kullanılmak üzere dondurulmamalıdır.

TDP replasmanı öncesinde ABO kan grubu uygunluğu bakılması gerekir ancak Rh ve cross match bakılması, ışınlama ve filtreleme gerekmemektedir. DIC tablosunda olan hastalara, masif transfüzyon ihtiyacı olan hastalara ve warfarin kullanan hastalara warfarin etkisini antagonize etmek için TDP kullanılabilir. Bununla birlikte volüm genişletici olarak, beslenme solüsyonu olarak veya yanık ve yaraların iyileşmesinde TDP kullanılmamalıdır (68).

Kriyopresipitat

Tam kan ya da TDP yüksek devirde +2°C ve +6°C santrifüj edilmesi sonrası üstte kalan sıvı içerik atılır, alttaki kısım kriyopresipitat oluşturmak üzere alınır. İçerisinde faktör VIII, faktör XIII, fibrinojen ve Von Willebrand Faktör bulunur. TDP ile saklama koşulları aynıdır. Kullanılacağı zaman ısıtıcıda eritilerek 8 saat içinde kullanılmalıdır. TDP'de olduğu gibi ABO kan grubu uygunluğu bakılması gerekirken, Rh ve cross match bakılması, ışınlama ve filtreleme gerekmemektedir. Trombolitik tedavi antagonize edilmesi, hipofibrinojenemi/disfibrinojenemi, Von willebrand hastalığı, faktör eksiklikleri gibi durumlarda kriyopresipitat kullanılabilir (68).

2.7.2. Kan Transfüzyonu Komplikasyonları

Akut Dönem Kan Transfüzyon Reaksiyonları

Bu reaksiyonlar genelde transfüzyondan sonra ilk 4 saat içinde görülür ancak transfüzyon sırasında ve sonrasında ilk 24 saati kapsar (69).

1. Alerji,

2. Volüm yüklenmesi,

3. Bakteriyel kontaminasyon,

4. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları; en sık ABO kan grubu uyumu olmayan transfüzyonda gözlenirken alt gruplara bağlı da gelişebilir. Bunların yanında eritrosit süspansiyonlarının mekanik, termal, osmotik şekilde hasar görmesi, bakteriyel kontaminasyonu da hemolize neden olabilir (70). Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları kompleman aracılığı ile gerçekleşen, transfüzyon yapılan hastadaki anti A ve anti B antikorları nedeni ile olan intravasküler hemoliz olayıdır. İntraoperatif dönemde akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişen hastada hipotansiyon, taşikardi, hematüri, kontrol edilemeyen kanama gözlenebilir (68). Bu durumda ilk olarak transfüzyon durdurulmalıdır. Transfüze edilen kan ve hastadan alınan örnek tekrar cross match (çapraz test) yapılmalıdır. Hemoliz varlığını belirlemek açısından hemogram, LDH, bilirubinler, haptoglobulin, coombs testleri görülmeli, hemoglobinüri varlığını tespit etmek için ise tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Hasta hemodinamisi, vital parametreleri stabil tutulmaya çalışılmalıdır, en kısa zamanda %0,09'luk NaCL başlanmalıdır.

5. Febril nonhemolitik reaksiyonlar; vücut ısısında 1°C ve üzerinde artış, titreme, baş ağrısı ve takipnenin eşlik ettiği, genelde transfüzyon sonrası ilk 2 saat içinde gözlenen kan ürünleri transfüzyonuna bağlı görülen en sık komplikasyondur (71). Transfüze edilen kandaki lökositlerden salınan sitokinler neden olmaktadır (72). Bundan dolayı lökosit filtrasyonu ile lökositler %99,99 uzaklaştırılabilmektedir. Febril nonhemolitik reaksiyon durumunda ilk olarak transfüzyon durdurulmalı, ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ateş antipiretikler ile düşürülmelidir. Titreme varlığında meperidin kullanılabilir (72).

6. Transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI); akut hipoksi ile seyreden, transfüzyon sırasında ya da ilk 6 saat içinde (bazen de 48 saat içerisinde) görülen, kardiyojenik olmayan akciğer ödemidir. Alıcıda transfüze edilen kandaki lökositlere karşı antikorlar gelişir ve kompleman sistemini aktive eder. Kompleman aktivasyonu sonucunda da nötrofil ilişkili akciğer hasarı gelişir (73). Transfüzyon TRALI durumunda durdurulur. Ayırıcı tanısı yapılır. Destek tedaviler ile klinik düzelebilir ancak gelişen vakaların %5 ile %25'i mortal seyretmektedir (70). Spesifik tedavisi yoktur, hastaların vital parametreleri tutulmaya çalışılmalı, oksijen desteği verilmelidir. Pozitif sıvı dengesi risk faktörü kabul edildiği için diüretiklerin faydası olabilir, ancak steroidlerin faydası kanıtlanmamıştır (74).

TRALI tanı kriterleri (74):

- ✓ Hipoksemi olması ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, oda havası $\text{SpO}_2 < 90$),
- ✓ Transfüzyonun ilk 6 saatinde başlaması,
- ✓ Bilateral akciğerlerde infiltrasyon radyolojik olarak gösterilmesi,
- ✓ Kardiyojenik pulmoner ödem olmaması,
- ✓ Akut akciğer hasarını açıklayacak başka bir durum olmaması.

Kronik Dönem Kan Transfüzyon Reaksiyonları

Kan transfüzyonu yapıldıktan sonra günler, aylar, hatta yıllar sonra ortaya çıkabilen komplikasyonlardır. İmmünolojik, kimyasal ya da fiziksel nedenlere bağlı gelişebilir.

- 1. Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu,**
- 2. Alloimmünizasyon,**
- 3. Posttransfüzyonel purpura,**
- 4. Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı,**
- 5. Demir yüklenmesi,**
- 6. Transfüzyona bağlı immunomodülasyon.**

Kan transfüzyonunun bilinen bu komplikasyonlarının yanı sıra akut böbrek hasarı (AKI) ve akut koroner sendrom (AKS) ile ilişkisi de yapılan bazı çalışmalarda gösterilmeye çalışılmıştır.

Yapılan bir çalışmada; Ocak 2015 ile Aralık 2018 tarihleri arasında aort diseksiyonu nedeni ile operasyona alınan 130 hasta retrospektif olarak incelenmiş. İntraoperatif kan transfüzyonu yapılan hastalarda transfüze edilen kan hacminin her 200 ml’lik artışı AKI riskinde %31’lik bir artışla sonuçlandığı belirtilmiştir (75). Transfüzyonların renal hasar mekanizması patofizyolojik olarak aydınlatılamamış olsa da transfüzyon sonrası proinflatuar durumun aktifleşmesi, doku oksijen dağılımının bozulması ve doku oksidatif stres yanıtının şiddetlenmesi transfüzyon sonrası renal hasara neden olabilmektedir (76). Bu nedenle özellikle kan transfüzyonu gerektirebilecek majör cerrahilerde perioperatif kan transfüzyonunu önleyecek müdahaleler postoperatif dönemde AKI riskini azaltabilir.

Kan transfüzyonu; 17 gözlemsel çalışmanın analiz edildiği bir meta-analizde miyokard reinfarktüsü ile de ilişkilendirilmiştir (77). Hemoglobin düzeyinin 8.0 g/dL altındaki seviyelerde transfüzyonun koroner perfüzyon veya mortalite üzerinde nötr etkisi olduğu gösterilmekle birlikte, 10 g/dL’nin üzerindeki değerlerde miyokard infarktüsü açısından zararlı etkileri olduğu görülmüştür (77).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2015 Ocak - 2020 Aralık tarihleri arasında gerçekleştirilen canlı vericili 18 yaş üstü erişkin karaciğer nakillerinde intraoperatif dönemde uygulanan kan transfüzyonunun postoperatif erken dönem etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Verilerine eksiksiz ulaşılabilen 114 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.11.2020 tarih ve KAEK-850 sayılı kararı ile izin alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir (Ek-1).

Hastaların verileri; hasta dosyaları, anestezi fişleri ve hastane veri tabanı kullanılarak kaydedildi.

3.2. Veriler

- Demografik veriler
 - ✓ Yaş
 - ✓ Cinsiyet
 - ✓ BMI (body mass index)
- Hastaların genel özellikleri
 - ✓ Komorbidite
 - ✓ Geçirilmiş cerrahi öykü
 - ✓ Child-Pugh sınıflaması
 - ✓ MELD skoru
- Karaciğer yetmezlik etyolojisi
- Preoperatif laboratuvar değerleri
- İntraoperatif veriler
 - ✓ Diseksiyon fazı, anhepatik faz ve perfüzyon sonrası (reperfüzyon fazı) arter kan gazı örnekleri
 - ✓ İntraoperatif eritrosit süspansiyonu (ES), taze donmuş plazma (TDP), trombosit replasman miktarları
 - ✓ İntraoperatif inotrop ve vazopressör kullanımı
 - ✓ Operasyon süresi

- Postoperatif veriler
 - ✓ Postoperatif 24. ve 48. saat laboratuvar değerleri
 - ✓ Postoperatif 24. saat laktat değeri
 - ✓ Akut koroner sendrom (AKS), TRALI, DIC (disseminated intravascular coagulation), AKI gelişme durumu
 - ✓ Yoğun bakım kalış süresi
 - ✓ Hastane kalış süresi
 - ✓ Bir yıllık mortalite

Laboratuvar değerlerinde hemoglobin, hematokrit, wbc, platelet değerleri, INR, albümin, kreatin, ALT, AST, LDH, GGT ve CRP değerleri kaydedilmiştir. Hastaların kan ürünü transfüzyon miktarları ünite cinsinden belirtilmiştir. İntraoperatif arter kan gazı örneklerinde pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, hemoglobin, hematokrit ve laktat değerleri dahil edilmiştir.

AKS, DIC, TRALI ve AKI komplikasyonlarının postoperatif ilk 48 saat içerisinde olanları çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda AKI tanısı serum kreatinin düzeyine göre Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 kılavuzu esas alınarak belirlenmiştir (78).

Tablo 3.1. KDIGO rehberine göre AKI tanısı

Evre	Serum kreatin düzeyi	İdrar miktarı
Evre I	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saat $<0,5$ ml/kg saat
Evre II	Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış	≥ 12 saat $<0,5$ ml/kg saat
Evre III	Bazal değerden 3 kat artış veya serum kreatinin $>4,0$ mg/dl olması veya RRT (renal replasman tedavisi) başlanması ya da >18 yaş hastalarda eGFR'de <35 ml/dk/1,73m ² azalma	≥ 24 saat $<0,3$ ml/kg saat veya ≥ 12 saat anüri

Kan transfüzyonun pulmoner komplikasyonu olan TRALI; hastaların akciğer grafileri ve kan gazı oksijenizasyonu değerlendirilerek, TRALI kriterleri doğrultusunda incelenmiştir (74). DIC tanısı ise ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) skor sistemine göre belirlenmiştir (79).

Tablo 3.2. ISTH skor sistemi (DIC) (79)

Parametre		Puan
Trombosit sayısı	>100/nl	0
	50-100/nl	1
	< 50/nl	2
PT	< 3 sn	0
	3– 6 sn	1
	>6 sn	2
D-dimer	Normal değerin 2 katından az	0
	Normal değerin 2-5 katı	2
	Normal değerin 5 katından fazla	3
Fibrinojen	≥1 g/L	0
	<1 g/L	1

≥5 puan ise belirgin DIC,

<5 puan ise DIC yok veya şüpheli DIC (ilerleyen zamanda skora tekrarlanmalı)

3.3. Verilerin Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama±standart sapma (SD), sağlamayanlar ortanca (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, bağımlı iki grup ortalama karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed ranks

testi yapılmıştır. Bağımlı gruplarda ikiden fazla yapılan ölçümlerin analizinde parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi ve ardından Bonferroni düzeltmesi, sağlanmadığı durumlarda Freidman testi ve post hoc pairwise comparisons testleri yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 114 hastanın 30'u (%26,3) kadın, 84'ü (%73,7) erkektir. Komorbid hastalığı bulunan 32 (%28,1) hasta bulunmaktadır. Komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre şu şekildedir; DM, HT, DM+HT, KOAH, KAH, ülseratif kolit, DM+HT+KAH, DM+KAH, HT+DM, ITP. Cerrahi öyküsü olan 14 (%12,3) hasta bulunmaktadır. Etiyolojide yer alan en sık nedenler HBV, kriptojenik, alkolik, HCV, HCC, primer sklerozan kolanjit, KC fibrozisi, B-Chiari, otoimmün, portal ven trombozu, Wilson hastalığı, glikojen depo hastalığı, kolanjiyo ca, primer bilier siroz olarak sıralanmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 50,76±11,55 yıl (en küçük yaş: 19, en büyük yaş:69), BMI ortalaması 26,23±4,94 kg/m² (en küçük BMI: 18,2, en büyük BMI:44) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (n:114)		
Kadın	30	26,3
Erkek	84	73,7
Komorbidite varlığı (n:114)		
Yok	82	71,9
Var	32	28,1
Komorbid hastalıklar (n:32)		
DM	14	43,8
DM+HT	3	9,4
DM+HT+KAH	1	3,1
DM+KAH	1	3,1
HT	4	12,5
HT+DM	1	3,1
ITP	1	3,1
KAH	2	6,3
KOAH	3	9,4
Ülseratif Kolit	2	6,3
Cerrahi öykü (n:114)		
Var	14	12,3
Yok	100	87,7

Tablo 4.1 (Devam). Sosyodemografik özellikler

Etyoloji (n:114)		
Alkolik	15	13,2
B-Chiari	2	1,8
Glikojen depo hastalığı	1	0,9
HBV	35	30,7
HCC	8	7,0
HCV	9	7,9
KC Fibrozisi	3	2,6
Kolanjio ca	1	0,9
Kriptojenik	28	24,6
Otoimmün	2	1,8
Primer bilier siroz	1	0,9
Portal ven trombozu	2	1,8
Primer sklerozan kolanjit	5	4,4
Wilson	2	1,8
Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Yaş (yıl)	50,76±11,55	52,5 (19-69)
BMI (kg/m ²)	26,23±4,94	25,3 (18,2-44,0)

MELD ve CHILD skorlarının tanımlayıcı analizleri Tablo 4.2’de sunulmuştur. Ortalama MELD skoru 16,50±5,97, ortanca MELD skoru 16, en küçük MELD skoru 6, en büyük MELD skoru 32 olarak hesaplanmıştır. Ortalama CHILD skoru ise 7,71±2,02, ortanca CHILD skoru 8, en küçük CHILD skoru 5, en büyük CHILD skoru 13 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. MELD ve CHILD skorları

Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
MELD	16,50±5,97	16 (6-32)
CHILD	7,71±2,02	8 (5-13)

Preoperatif laboratuvar değerleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre ortalama Hb değeri 11,49±2,33 g/dl, hct değeri 34,80±6,46 (%), wbc değeri 5,52±2,51 bin/mm³, plt değeri 116,27±81,16 bin/mm³, AST değeri 64,98±51,41 U/L, ALT değeri 46,59±47,99 U/L, LDH değeri 253,15±107,29 U/L, GGT değeri 113,85±153,90 U/L, Kr değeri 0,72±0,24 mg/dl, CRP değeri 1,36±1,92 mg/dl, alb değeri 3,19±0,64 g/dl, inr değeri 1,44±0,38 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Preoperatif laboratuvar değerleri

Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Hb (g/dL)	11,49±2,33	11,45 (6,20-16,50)
Hct (%)	34,80±6,46	34,55 (17,10-48,60)
Wbc (bin/mm ³)	5,52±2,51	5,40 (1,60-16,50)
Plt (bin/mm ³)	116,27±81,16	81,16 (16,00-465,00)
AST (U/L)	64,98±51,41	51,00 (18,00-343,00)
ALT (U/L)	46,59±47,99	33,00 (11,00-278,00)
LDH (U/L)	253,15±107,29	229,50 (106,00-746,00)
GGT (U/L)	113,85±153,90	69,50 (5,00-1207,00)
Kr (mg/dL)	0,72±0,24	0,70 (0,30-1,90)
CRP (mg/L)	1,36±1,92	0,80 (0,01-9,70)
Alb (g/dL)	3,19±0,64	3,00 (1,90-4,90)
Inr	1,44±0,38	1,40 (0,90-3,00)

Postoperatif 24. saat laboratuvar değerleri Tablo 4.4 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre ortalama Hb değeri 8,99±1,73 g/dl, hct değeri 26,62±5,31 (%), wbc değeri 11,61±6,44 bin/mm³, plt değeri 75,92±55,92 bin/mm³, AST değeri 182,44±159,25 U/L, ALT değeri 283,85±195,61 U/L, LDH değeri 313,80±134,07 U/L, GGT değeri 51,85±71,63 U/L, Kr değeri 0,85±0,32 mg/dl, CRP değeri 6,15±3,14 mg/dl, alb değeri 2,92±0,38 g/dl, inr değeri 1,95±0,51, akg laktat değeri 2,85±1,36 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Postoperatif 24. saat laboratuvar değerleri

Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Hb (g/dL)	8,99±1,73	8,60 (6,00-14,10)
Hct (%)	26,62±5,31	25,80 (17,20-41,30)
Wbc (bin/mm ³)	11,61±6,44	10,65 (1,30-36,30)
Plt (bin/mm ³)	75,92±55,92	59,50 (13,00-313,00)
AST (U/L)	182,44±159,25	140,50 (31,00-962,00)
ALT (U/L)	283,85±195,61	228,50 (57,00-1206,00)
LDH (U/L)	313,80±134,07	290,00 (158,00-1069,00)
GGT (U/L)	51,85±71,63	35,00 (6,00-666,00)
Kr (mg/dL)	0,85±0,32	0,80 (0,30-1,90)
CRP (mg/L)	6,15±3,14	5,95 (0,40-15,20)
Alb (g/dL)	2,92±0,38	2,90 (2,10-4,30)
Inr	1,95±0,51	1,80 (1,10-3,60)
Akg laktat	2,85±1,36	2,40 (1,10-7,60)

Postoperatif 48. saat laboratuvar değerleri Tablo 4.5 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre ortalama Hb değeri 8,79±1,70 g/dl, hct değeri 26,04±5,18 (%), wbc değeri 8,39±6,13 bin/mm³, plt değeri 70,07±53,27 bin/mm³, AST değeri 107,28±123,64 U/L, ALT değeri 229,24±183,84 U/L, LDH değeri 295,75±183,88 U/L, GGT değeri 47,86±62,22 U/L, Kr değeri 0,85±0,40 mg/dl, CRP değeri 4,78±3,15 mg/dl, alb değeri 3,05±0,32 g/dl, inr değeri 1,54±0,37 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Postoperatif 48. saat laboratuvar değerleri

Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Hb (g/dL)	8,79±1,70	8,40 (6,00-14,10)
Hct (%)	26,04±5,18	25,25 (16,60-42,60)
Wbc (bin/mm ³)	8,39±6,13	6,95 (0,70-45,20)
Plt (bin/mm ³)	70,07±53,27	53,50 (13,00-267,00)
AST (U/L)	107,28±123,64	74,00 (21,00-906,00)
ALT (U/L)	229,24±183,84	173,00 (39,00-1039,00)
LDH (U/L)	295,75±183,88	253,50 (131,00-583,00)
GGT (U/L)	47,86±62,22	33,50 (11,00-583,00)
Kr (mg/dL)	0,85±0,40	0,70 (0,30-3,00)
CRP (mg/L)	4,78±3,15	4,25 (0,40-17,40)
Alb (g/dL)	3,05±0,32	3,00 (2,30-4,10)
Inr	1,54±0,37	1,40 (0,80-2,70)

Arter kan gazı değerleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Diseksiyon fazı ortalama pH değeri $7,42 \pm 0,04$, PaO_2 değeri $201,92 \pm 87,32$ mmhg, hb değeri $10,48 \pm 2,24$ g/dl, hct değeri $30,83 \pm 6,60$ (%), laktat değeri $1,52 \pm 0,69$ mmol/l, HCO_3 değeri $22,33 \pm 2,37$ mmol/l olarak hesaplanmıştır.

Anhepatik faz ortalama pH değeri $7,38 \pm 0,05$, PaO_2 değeri $198,00 \pm 61,44$ mmhg, hb değeri $9,95 \pm 2,20$ g/dl, hct değeri $29,30 \pm 6,52$ (%), laktat değeri $3,26 \pm 1,67$ mmol/l, HCO_3 değeri $21,15 \pm 2,35$ mmol/l olarak hesaplanmıştır.

Reperfüzyon fazında ortalama pH değeri $7,38 \pm 0,05$, PaO_2 değeri $190,09 \pm 60,70$ mmhg, hb değeri $9,77 \pm 1,85$ g/dl, hct değeri $28,78 \pm 5,41$ (%), laktat değeri $4,35 \pm 2,24$ mmol/l, HCO_3 değeri $21,28 \pm 2,46$ mmol/l olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Arter kan gazı değerleri

Değişken (n:114)	Ort $\pm$ sd	Ortanca (Min-maks)
Diseksiyon fazı		
pH	$7,42 \pm 0,04$	7,42 (7,31-7,53)
PaO_2 (mmhg)	$201,92 \pm 87,32$	184,50 (81,00-527,00)
Hb (g/dL)	$10,48 \pm 2,24$	10,35 (5,80-15,509)
Hct (%)	$30,83 \pm 6,60$	30,50 (17,00-46,00)
Laktat (mmol/L)	$1,52 \pm 0,69$	1,40 (0,50-4,30)
HCO_3 (mmol/L)	$22,33 \pm 2,37$	22,30 (15,60-28,20)
Anhepatik faz		
pH	$7,38 \pm 0,05$	7,39 (7,24-7,51)
PaO_2 (mmhg)	$198,00 \pm 61,44$	186,00 (106,00-397,00)
Hb (g/dL)	$9,95 \pm 2,20$	9,85 (6,20-15,90)
Hct (%)	$29,30 \pm 6,52$	29,00 (18,00-47,00)
Laktat (mmol/L)	$3,26 \pm 1,67$	2,90 (0,60-11,20)
HCO_3 (mmol/L)	$21,15 \pm 2,35$	21,25 (12,30-26,20)
Reperfüzyon fazı		
pH	$7,38 \pm 0,05$	7,39 (7,25-7,50)
PaO_2 (mmhg)	$190,09 \pm 60,70$	176,00 (77,00-343,00)
Hb (g/dL)	$9,77 \pm 1,85$	9,75 (6,40-15,20)
Hct (%)	$28,78 \pm 5,41$	29,00 (19,00-45,00)
Laktat (mmol/L)	$4,35 \pm 2,24$	3,85 (1,00-12,00)
HCO_3 (mmol/L)	$21,28 \pm 2,46$	21,55 (10,40-26,20)

Toplam 114 hastanın 78'ine (%68,4) rbc replasmanı yapılmıştır. Replase edilen rbc miktarları şu şekildedir; 1 ünite (%15,4), 2 ünite (%12,8), 3 ünite (%14,1), 4 ünite (%15,4), 5 ünite (%12,8), 6 ünite (%12,8), 7 ünite (%1,3), 8 ünite (%5,1), 9 ünite (%3,8), 11 ünite (%1,3), 12 ünite (%1,3), 13 ünite (%1,3), 15 ünite (%2,6). Ortalama $4,55 \pm 3,16$ ünite rbc replasmanı yapılmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Rbc replasmanı ve miktarları

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Rbc replasmanı (n:114)		
Yok	36	31,6
Var	78	68,4
Replase edilen rbc miktarı (n:78)		
1 ünite	12	15,4
2 ünite	10	12,8
3 ünite	11	14,1
4 ünite	12	15,4
5 ünite	10	12,8
6 ünite	10	12,8
7 ünite	1	1,3
8 ünite	4	5,1
9 ünite	3	3,8
11 ünite	1	1,3
12 ünite	1	1,3
13 ünite	1	1,3
15 ünite	2	2,6
Değişken (n:114)	Ort$\pm$sd	Ortanca (Min-maks)
Rbc (ünite)	$4,55 \pm 3,16$	4 (1-15)

Toplam 114 hastanın 104'üne (%31,2) tdp replasmanı yapılmıştır. Replase edilen tdp miktarları şu şekildedir; 1 ünite (%1,9), 2 ünite (%9,6), 3 ünite (%11,5), 4 ünite (%12,5), 5 ünite (%13,5), 6 ünite (%12,5), 7 ünite (%11,5), 8 ünite (%9,6), 9 ünite (%1,9), 10 ünite (%4,8), 11 ünite (%1,0), 12 ünite (%4,8), 13 ünite (%1,0), 15 ünite (%2,9), 19 ünite (%1,0). Ortalama $6,13 \pm 3,41$ ünite tdp replasmanı yapılmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tdp replasmanı ve miktarları

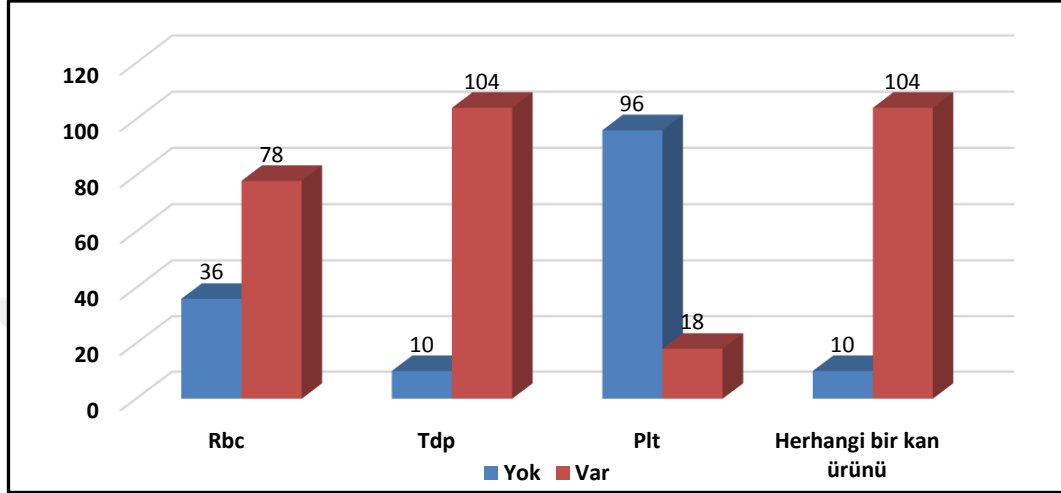
Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tdp replasmanı (n:114)		
Yok	10	8,8
Var	104	31,2
Replase edilen tdp miktarı (n:104)		
1 ünite	2	1,9
2 ünite	10	9,6
3 ünite	12	11,5
4 ünite	13	12,5
5 ünite	14	13,5
6 ünite	13	12,5
7 ünite	12	11,5
8 ünite	10	9,6
9 ünite	2	1,9
10 ünite	5	4,8
11 ünite	1	1,0
12 ünite	5	4,8
13 ünite	1	1,0
15 ünite	3	2,9
19 ünite	1	1,0
Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Tdp (ünite)	6,13±3,41	6 (1-19)

Toplam 114 hastanın 18'ine (%15,8) trombosit replasmanı yapılmıştır. Replase edilen trombosit miktarları şu şekildedir; 1 ünite (%94,4), 3 ünite (%5,6). Ortalama 1,11±0,47 ünite trombosit replasmanı yapılmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Trombosit replasmanı ve miktarları

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)
Trombosit replasmanı (n:114)		
Yok	96	84,2
Var	18	15,8
Replase edilen trombosit miktarı (n:18)		
1 ünite	17	94,4
3 ünite	1	5,6
Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Trombosit (ünite)	1,11±0,47	1 (1-3)

Kan ürünü transfüzyonu yapılan hasta sayıları grafik 1 ile gösterilmiştir. Kan ürünleri ayrı ayrı incelendiğinde rbc transfüzyonu yapılan 78, tdp transfüzyonu yapılan 104, trombosit transfüzyonu yapılan 18 hasta bulunmaktadır. Herhangi bir kan ürünü transfüzyonu yapılan toplam 104 hasta bulunmaktadır (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Kan ürünü transfüzyonları

85 (%74,6) hastanın inotrop ihtiyacı olmuş iken 29 (%25,4) hastanın inotrop ihtiyacı olmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. İnotrop ihtiyacı

İnotrop ihtiyacı (n:114)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Oldu	85	74,6
Olmadı	29	25,4

Hastaların ortalama operasyon süresi $8,90 \pm 1,74$ saat, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi $3,80 \pm 3,71$ gün, postoperatif hastanede kalış süresi $24,89 \pm 19,77$ gündür (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Operasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri

Değişken (n:114)	Ort±sd	Ortanca (Min-maks)
Operasyon süresi (saat)	$8,90 \pm 1,74$	9 (5-16)
Postoperatif yoğun bakımda kalış süresi (gün)	$3,80 \pm 3,71$	3 (2-29)
Postoperatif hastanede kalış süresi (gün)	$24,89 \pm 19,77$	20 (8-165)

Postoperatif AKS gelişen 2 (%1,8), AKI gelişen 38 (%33,3), DIC gelişen 1 (%0,9), TRALI gelişen 1 (%0,9) hasta olmuştur. Bir yıllık mortalite oranı %11,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Postoperatif komplikasyonlar ve mortalite

Değişken (n:114)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Postoperatif AKS		
Evet	2	1,8
Hayır	112	98,2
Postoperatif AKI		
Evet	38	33,3
Hayır	76	66,7
Postoperatif DIC		
Evet	1	0,9
Hayır	113	99,1
Postoperatif TRALI		
Evet	1	0,9
Hayır	113	99,1
Bir yıllık mortalite		
Var	13	11,4
Yok	101	88,6

Tablo 4.13'te hastaların preoperatif, postoperatif 24. saat ve 48. saat laboratuvar değerlerinin değişim analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan analiz sonuçlarına göre tüm parametrelerde anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir ve farkın hangi ölçümden kaynaklandığını tespit etmek için ileri analizler yapılmıştır. Preoperatif Hb değeri $11,49 \pm 2,33$ g/dl ile postoperatif değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Preoperatif htc değeri $34,80 \pm 6,46$ (%) ile postoperatif değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Wbc değeri preoperatif $11,61 \pm 6,44$ bin/mm³, postoperatif 24. saat $11,61 \pm 6,44$ bin/mm³ ve postoperatif 48. Saat $8,39 \pm 6,13$ bin/mm³ olarak ölçülmüştür ve tüm değerler istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Plt değeri preoperatif $116,27 \pm 81,16$ bin/mm³, postoperatif 24. saat $75,92 \pm 55,92$ bin/mm³ ve postoperatif 48. Saat $70,07 \pm 53,27$ bin/mm³ olarak ölçülmüştür ve tüm değerler istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. AST değeri preoperatif $64,98 \pm 51,41$ U/L, postoperatif 24. Saat $182,44 \pm 159,25$ U/L ve postoperatif 48. Saat $107,28 \pm 123,64$

U/L olarak ölçülmüştür ve tüm değerler istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. ALT değeri preoperatif 46,59±47,99 U/L, postoperatif 24. saat 283,85±195,61 U/L ve postoperatif 48. Saat 229,24±183,84 U/L olarak ölçülmüştür ve tüm değerler istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Preoperatif LDH değeri 253,15±107,29 U/L ile postoperatif 24. saat değerinden (313,80±134,07 U/L) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Preoperatif GGT değeri 113,85±153,90 U/L ile postoperatif değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Preoperatif Kr değeri 0,72±0,24 mg/dl ile postoperatif değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. CRP ölçümlerinin hepsi birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmuştur, preoperatif dönemde en düşük değer (1,36±1,92 mg/dl), postoperatif 24. saatte en yüksek değer (6,15±3,14 mg/dl) tespit edilmiştir. Alb postoperatif 24. saat değeri (2,92±0,38 g/dl) diğer ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Inr ölçümlerinin hepsi birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmuştur, preoperatif dönemde en düşük değer (1,44±0,38), postoperatif 24. saatte en yüksek değer (1,95±0,51) tespit edilmiştir (p<0,05) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Laboratuvar değerlerinin değişimi

Değişken (n:114)	Preop	Postop 24. saat	Postop 48. saat	p değeri
Hb (g/dL)	11,49±2,33	8,99±1,73	8,79±1,70	<0,001 ^a
Hct (%)	34,80±6,46	26,62±5,31	26,04±5,18	<0,001 ^a
Wbc (bin/mm ³)	5,52±2,51	11,61±6,44	8,39±6,13	<0,001 ^b
Plt (bin/mm ³)	116,27±81,16	75,92±55,92	70,07±53,27	<0,001 ^b
AST (U/L)	64,98±51,41	182,44±159,25	107,28±123,64	<0,001 ^b
ALT (U/L)	46,59±47,99	283,85±195,61	229,24±183,84	<0,001 ^b
LDH (U/L)	253,15±107,29	313,80±134,07	295,75±183,88	0,001 ^c
GGT (U/L)	113,85±153,90	51,85±71,63	47,86±62,22	<0,001 ^a
Kr (mg/dL)	0,72±0,24	0,85±0,32	0,85±0,40	<0,001 ^a
CRP (mg/L)	1,36±1,92	6,15±3,14	4,78±3,15	<0,001 ^b
Alb (g/dL)	3,19±0,64	2,92±0,38	3,05±0,32	<0,001 ^d
Inr	1,44±0,38	1,95±0,51	1,54±0,37	<0,001 ^b

^a, preop diğerlerinden farklı (p<0,05).

^b, hepsi birbirinden farklı (p<0,05).

^c, preop ile postop 24. saat birbirinden farklı (p<0,05).

^d, postop 24. saat diğerlerinden farklı (p<0,05).

Arter kan gazı değerlerinin diseksiyon fazı, anhepatik faz ve reperfüzyon fazı değerleri de karşılaştırmalı analiz edilmiştir ve PaO₂ hariç tüm parametrelerde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. pH, Hb ve HCO₃ değerleri diseksiyon fazında, anhepatik ve reperfüzyon fazı ölçümlerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Hct ve laktat değerleri ise tüm ölçümlerde istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Hct diseksiyon fazında en yüksek (30,83±6,60) reperfüzyon fazında en düşük (21,15±2,35) değerinde iken, laktat diseksiyon fazında en düşük (1,52±0,69) reperfüzyon fazında en yüksek (4,35±2,24) değerindedir (p<0,05) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Arter kan gazı değerlerinin değişimi

Değişken (n:114)	Diseksiyon fazı	Anhepatik faz	Reperfüzyon fazı	p değeri
pH	7,42±0,04	7,38±0,05	7,38±0,05	<0,001 ^a
PaO ₂ (mmhg)	201,92±87,32	198,00±61,44	190,09±60,70	0,139
Hb (g/dL)	10,48±2,24	9,95±2,20	9,77±1,85	<0,001 ^a
Hct (%)	30,83±6,60	29,30±6,52	21,15±2,35	<0,001 ^b
Laktat (mmol/L)	1,52±0,69	3,26±1,67	4,35±2,24	<0,001 ^b
HCO ₃ (mmol/L)	22,33±2,37	21,15±2,35	21,28±2,46	<0,001 ^a

^a, diseksiyon fazı diğerlerinden farklı (p<0,05).

^b, hepsi birbirinden farklı (p<0,05).

Hastaların MELD ve CHILD skorları kan transfüzyonu yapılma durumlarına göre analiz edilmiştir. MELD skoru kan transfüzyonu yapılmayanlarda 12 (7-16), yapılanlarda 17 (6-32) olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). CHILD skoru ise kan transfüzyonu yapılmayanlarda 6 (5-10), yapılanlarda 8 (5-13) olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Her iki skorda kan transfüzyonu yapılanlarda yapılmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre MELD ve CHILD skorları

Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)	p değeri
MELD	12 (7-16)	17 (6-32)	0,006
CHILD	6 (5-10)	8 (5-13)	0,026

Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif 24. saat laboratuvar değerleri incelendiğinde Hb, htc, ınr ve akg laktat değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Hb ve htc değerleri kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Inr ve akg laktat değerleri ise kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer parametreler kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif 24. saat laboratuvar değerleri

Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)	p değeri
Hb (g/dL)	10,2 (8,0-14,1)	8,5 (6,0-14,1)	0,011
Hct (%)	30,0 (23,5-40,1)	25,4 (17,2-41,3)	0,014
Wbc (bin/mm ³)	11,9 (4,4-24,8)	10,6 (1,3-36,3)	0,561
Plt (bin/mm ³)	60,5 (23,0-155,0)	59,5 (13,0-313,0)	0,291
AST (U/L)	147,5 (60,0-285,0)	140,5 (31,0-962,0)	0,837
ALT (U/L)	261,5 (137,0-524,0)	228,0 (57,0-1206,0)	0,599
LDH (U/L)	286,0 (204,0-365,0)	290,5 (158,0-1069,0)	0,996
GGT (U/L)	46,0 (16,0-343,0)	33,0 (6,0-666,0)	0,079
Kr (mg/dL)	0,6 (0,4-1,0)	0,8 (0,3-1,9)	0,142
CRP (mg/L)	6,8 (1,9-15,2)	5,9 (0,4-14,6)	0,616
Alb (g/dL)	3,1 (2,7-3,6)	2,9 (2,1-4,3)	0,085
Inr	1,7 (1,3-2,4)	1,9 (1,1-3,6)	0,048
Akg laktat	1,60 (1,40-2,10)	2,55 (1,10-7,60)	<0,001

Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif 48. saat laboratuvar değerleri incelendiğinde htc, GGT, alb ve ınr değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Htc, GGT ve alb değerleri kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Inr değeri ise kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer parametreler kan

transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif 48. saat laboratuvar değerleri

Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)	p değeri
Hb (g/dL)	10,8 (6,9-12,6)	8,4 (6,0-14,1)	0,077
Hct (%)	31,0 (21,7-37,6)	24,7 (16,6-42,6)	0,046
Wbc (bin/mm ³)	8,1 (1,2-17,9)	6,9 (0,47-45,2)	0,806
Plt (bin/mm ³)	56,5 (22,0-154,0)	52,5 (13,0-267,0)	0,367
AST (U/L)	63,5 (36,0-135,0)	75,0 (21,0-906,0)	0,508
ALT (U/L)	185,5 (80,0-377,0)	173,0 (39,0-1039,0)	0,798
LDH (U/L)	248,5 (176,0-306,0)	253,5 (131,0-1477,0)	0,386
GGT (U/L)	54,0 (25,0-307,0)	32,5 (11,0-583,0)	0,008
Kr (mg/dL)	0,6 (0,5-0,9)	0,7 (0,3-3,0)	0,130
CRP (mg/L)	4,4 (0,9-8,1)	4,1 (0,4-17,4)	0,571
Alb (g/dL)	3,1 (2,9-4,1)	3,0 (2,3-4,1)	0,036
Inr	1,3 (1,1-1,7)	1,5 (0,8-2,7)	0,049

Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre diseksiyon fazında, anhepatik fazda ve reperfüzyon fazındaki arter kan gazı değerleri ayrı ayrı analiz edilmiştir. Diseksiyon fazında Hb ve htc değerleri kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Anhepatik fazda da Hb ve htc değerleri kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Reperfüzyon fazında da benzer olarak Hb ve htc değerleri kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer parametreler kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre arter kan gazı değerleri

Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)	p değeri
Diseksiyon fazı			
pH	7,45 (7,34-7,48)	7,42 (7,31-7,53)	0,308
PaO ₂ (mmhg)	202,5 (93,0-496,0)	184,5 (81,0-527,0)	0,652
Hb (g/dL)	12,9 (9,3-15,5)	10,0 (5,8-15,5)	0,003
Hct (%)	38,0 (27,0-46,0)	29,5 (17,0-46,0)	0,004
Laktat (mmol/L)	1,3 (0,6-1,6)	1,4 (0,5-4,3)	0,147
HCO ₃ (mmol/L)	23,3 (19,6-26,3)	22,1 (15,6-28,2)	0,181
Anhepatik faz			
pH	7,40 (7,33-7,43)	7,39 (7,24-7,51)	0,619
PaO ₂ (mmhg)	171,5 (106,0-335,0)	186,5 (109,0-397,0)	0,571
Hb (g/dL)	10,8 (9,5-15,3)	9,6 (6,2-15,9)	0,014
Hct (%)	32,0 (28,0-45,0)	28,0 (18,0-47,0)	0,014
Laktat (mmol/L)	2,4 (1,5-4,8)	2,9 (0,6-11,2)	0,486
HCO ₃ (mmol/L)	22,2 (15,7-24,3)	21,2 (12,3-26,2)	0,432
Reperfüzyon fazı			
pH	7,39 (7,32-7,44)	7,39 (7,25-7,50)	0,659
PaO ₂ (mmhg)	172,5 (120,0-316,0)	176,0 (77,0-343,0)	0,940
Hb (g/dL)	11,2 (9,3-14,4)	9,5 (6,4-15,2)	0,005
Hct (%)	33,0 (27,0-42,0)	28,0 (19,0-45,0)	0,004
Laktat (mmol/L)	3,4 (2,2-5,3)	3,9 (1,0-12,0)	0,667
HCO ₃ (mmol/L)	21,2 (18,2-25,5)	21,5 (10,4-26,2)	0,787

Operasyon süresi kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda ortalama 7,5 (6,0-10,0) saat, yapılan hastalarda ortalama 9,0 (5,0-16,0) saattir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Postoperatif yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri ise kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre operasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri

Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)	p değeri
Operasyon süresi (saat)	7,5 (6,0-10,0)	9,0 (5,0-16,0)	0,034
Postoperatif yoğun bakımda kalış süresi (gün)	2,0 (2,0-21,0)	3,0 (2,0-29,0)	0,409
Postoperatif hastanede kalış süresi (gün)	17,5 (10,0-57,0)	20,5 (8,0-165,0)	0,613

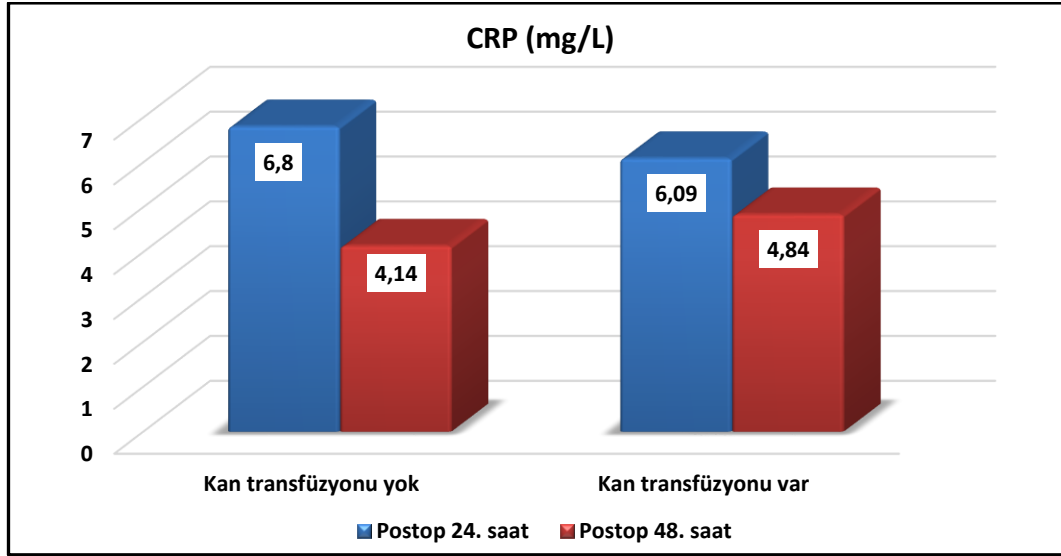
Kan transfüzyonu yapılan hastaların %1,9’unda postoperatif AKS, %36,5’inde postoperatif AKI, %1,0’inde postoperatif DIC ve yine %1,0’inde TRALI gelişirken, kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda bu komplikasyonlar gelişmemiştir. Kan transfüzyonu yapılan hastalarda postoperatif AKI gelişmesi durumu transfüzyon yapılmayanlara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$), diğer komplikasyonlar transfüzyon yapılan ve yapılmayan grupta istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$).

Kan transfüzyonu yapılan hastaların %80,8’inde inotrop ihtiyacı olurken bu oran kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda yalnızca %10’dur ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bir yıllık mortalite kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda %10,0, yapılan hastalarda %11,5 olarak hesaplanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Kan transfüzyonu yapılma durumuna göre postoperatif komplikasyonlar, inotrop ihtiyacı ve mortalite

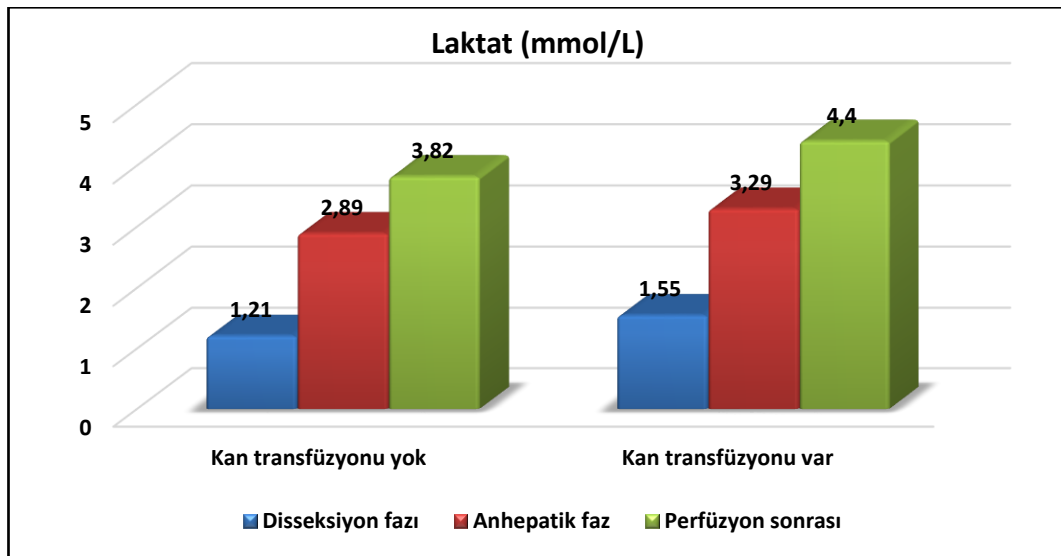
Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)	p değeri
Postoperatif AKS			
Evet	0 (0,0)	2 (1,9)	0,999
Hayır	10 (100,0)	102 (98,1)	-
Postoperatif AKI			
Evet	0 (0,0)	38 (36,5)	0,047
Hayır	10 (100,0)	66 (63,5)	-
Postoperatif DIC			
Evet	0 (0,0)	1 (1,0)	0,999
Hayır	10 (100,0)	103 (99,0)	-
Postoperatif TRALI			
Evet	0 (0,0)	1 (1,0)	0,999
Hayır	10 (100,0)	103 (99,0)	-
İnotrop ihtiyacı			
Oldu	1 (10,0)	84 (80,8)	<0,001
Olmadı	9 (90,0)	20 (19,2)	-
Bir yıllık mortalite			
Var	1 (10,0)	12 (11,5)	0,999
Yok	9 (90,0)	92 (88,5)	-

Kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda postoperatif 24. saat CRP değeri $6,80 \pm 4,05$ mg/L, postoperatif 48. saat CRP değeri $4,14 \pm 2,57$ mg/L olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kan transfüzyonu yapılan hastalarda postoperatif 24. saat CRP değeri $6,09 \pm 3,05$ mg/L, postoperatif 48. saat CRP değeri $4,84 \pm 3,20$ mg/L olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Her iki grupta da postoperatif 24. saat CRP değeri postoperatif 48. saat CRP değerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Grafik 4.2) (Tablo 4.21).



Grafik 4.2. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda postoperatif CRP değişimi

Kan transfüzyonu yapılmayan grupta diseksiyon fazı laktat değeri $1,21 \pm 0,30$ mmol/l ile, anhepatik ve reperfüzyon fazlarına göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Kan transfüzyonu yapılan grupta ise tüm ölçümler istatistiksel olarak birbirinden farklı bulunmuştur. Diseksiyon fazı laktat değeri $1,55 \pm 0,71$ mmol/l ile en düşük, reperfüzyon fazı laktat değeri ise $4,40 \pm 2,33$ mmol/l ile en yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Grafik 4.3) (Tablo 4.21).



Grafik 4.3. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda laktat değişimi

Tablo 4.21. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan hastalarda postoperatif CRP ve laktat değişimi

Değişken (n:114)	Kan transfüzyonu yok (n:10)	Kan transfüzyonu var (n:104)
CRP (mg/L)		
Postop 24. saat	6,80±4,05	6,09±3,05
Postop 48. saat	4,14±2,57	4,84±3,20
<i>p değeri</i>	0,008	<0,001
Laktat (mmol/L)		
Diseksiyon fazı	1,21±0,30	1,55±0,71
Anhepatik faz	2,89±1,35	3,29±1,70
Reperfüzyon fazı	3,82±0,95	4,40±2,33
<i>p değeri</i>	<0,001^a	<0,001^b

^a, diseksiyon fazı diğerlerinden farklı (p<0,05)

^b, hepsi birbirinden farklı (p<0,001)

5. TARTIŞMA

Son dönem karaciğer yetmezliğinde, karaciğer transplantasyonu tek ve küratif tedavi yöntemidir. Ancak karaciğer transplantasyon cerrahisi gerek anestezi yönetimi gerekse cerrahi açıdan özel dikkat gerektirmektedir. Mevcut koagülasyon bozuklukları ve trombositopeni varlığı, geniş cerrahi diseksiyon ve portal kollateraller transplantasyon cerrahisi esnasında kan ürünü transfüzyonunu da beraberinde getirmektedir. Ancak kan ürünü transfüzyonu bir takım komplikasyonlara neden olmasından dolayı, cerrahi esnasında transfüzyon gerekliliğini iyi değerlendirilme ve yakın hemodinami takibi, anestezi yönetimini ekstra önemli kılmaktadır.

Çalışmaya 114 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen 114 hastanın 30'u (%26,3) kadın, 84'ü (%73,7) erkektir. Komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde en sık DM eşlik ettiği gözlenmektedir. Karbonhidrat metabolizmasında olan bozulmalar ve kronik karaciğer hastalığı arasında güçlü bir bağ olduğu, karaciğer hastalıklarının otoimmün ve metabolik nedenlerinin bozulmuş kan şekeri regülasyonuna, insülin direncinin artışına ve ilerleyen dönemlerde de DM'a neden olduğu düşünülmektedir (80,81). Ayrıca karaciğer yetmezliğinde insülin rezistans mekanizması ile ilişkili olarak periferde insülin reseptör sayısının da azaldığı belirtilmektedir (82). Bunlardan dolayı DM ve kronik karaciğer yetmezliğinin birbirlerinin neden ve sonucu içerisinde rol aldıkları düşünülebilir.

Çalışmada karaciğer nakli yapılan hastalar değerlendirildiğinde etyolojide en sık gözlenen neden HBV (%30,7), en az ise wilson hastalığı (%1,8) olarak gözlenmiştir. Yapılan pek çok çalışmada son dönem karaciğer yetersizliğinin etyolojisinde en sık rastlanılan neden olarak HCV enfeksiyonu gösterilmiştir (83,84). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da en sık neden olarak HBV bildirilmiştir (85).

Operasyon öncesi hastaların MELD skorları değerlendirildiğinde, en küçük MELD skorunun 6, en yüksek ise 32 olarak kaydedildiği gözlemlendi. CHILD skoru için de en düşük 5, en yüksek 13 olarak hesaplanmıştır.

Karaciğer transplantasyonunda hastalarda mevcut koagülasyon bozukluklarının olması, geniş cerrahi alan gibi faktörler intraoperatif dönemde kan

ve kan ürünü replasmanını kaçınılmaz hale getirmektedir. Bizim çalışmamızda da toplam 114 hastanın 104'üne intraoperatif dönemde herhangi bir kan ürünü verildiği gözlenmiştir. RBC replasmanı 78 hastaya yapılmış olup ortalama değeri 4,5 olarak gözlenmiştir. TDP replasmanı 104 hastaya yapılmıştır ve ortalama değeri 6,1'dir. Trombosit ise 18 hastada kullanılmış olup ortalama değerinin 1,1 olduğu görülmüştür. Kan transfüzyonunun enfeksiyon, pulmoner komplikasyonlar, akut böbrek hasarı ve yara iyileşmesi üzerindeki negatif etkileri göz önüne alınacak olursa, karaciğer transplantasyonunda kan transfüzyonu yönetimi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, karaciğer transplantasyonu esnasında kan transfüzyon miktarının 1980'li yıllara göre 2000'li yıllarda yüksek oranda azaldığı, hatta perioperatif rbc transfüzyonunun 2 üniteye kadar düştüğü belirtilmiştir (86). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda majör cerrahi esnasında, kanama ve kan ürünü transfüzyonu yönetimi açısından standart koagülasyon ve viskoelastik testler önemli rol oynamaktadır (87). Standart koagülasyon testleri; antikoagülan faktörlerin durumunu göstermede yetersizken, prokoagülan faktörlerin eksikliğini gösterebilmektedir. Karaciğer transplantasyonunda koagülopati ve hemostazı konu alan pek çok çalışmada viskoelastik testler olan TEG ve ROTEM'in, perioperatif dönemde koagülasyon sisteminin hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayıp fibrinoliz hakkında bilgi verdikleri için transfüzyon ve ilaç (antifibrinolitik, faktör vb.) uygulamalarının yönetiminde kolaylık sağlayıp kan ürünü transfüzyonunu azalttıkları gösterilmiştir (88,89). Başka bir çalışmada da RBC replasmanının kontrollü ve azalan oranlarda yapılması ile TDP ihtiyacının da azaldığı, ayrıca bir yıllık mortalite oranında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (61).

Laktat klirensinin %50-70'i karaciğer tarafından, yaklaşık %30'u da böbrekler tarafından gerçekleştirilir (90). Karaciğer transplantasyonu esnasında laktat seviyelerinin artışı transplantasyonun her fazında gözlemlenmektedir (91). Herhangi bir cerrahi uyaran olmasa bile ilaç seçiminden bağımsız olarak genel anestezi sonrası hepatik kan akımının yaklaşık %30 oranında azaldığı gösterilmiştir (92). Bu nedenle diseksiyon fazında hem hepatik kan akımı azalması hem de karaciğer rezeksiyonunun sekonder etkisi nedeni ile laktat birikimi meydana gelir (93). Portal vasküler yapıların klemplendiği anhepatik fazın başlamasıyla,

karaciğerde laktat eliminasyonu ve üretimini durdurur, laktat klirensi böbreğe bağımlı hale gelir. Anhepatik faz bitiminde greft reperfüzyonu ile laktat en yüksek düzeye ulaşır (91). Bizim çalışmamızda da perioperatif dönemde diseksiyon, anhepatik ve perfüzyon sonrası fazlar olmak üzere 3 kez arter kan gazı çalışılmıştır. Laktat değerleri fazlar arasında karşılaştırılınca diseksiyon fazında en düşük, perfüzyon sonrası en yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu esnasında laktat değerlerinin değişimini konu edinen çalışmalarda; perfüzyon sonrası laktat eliminasyonun greft-alıcı ağırlık oranına bağlı olduğunu, büyük greftlerin laktat klirensini daha kolay gerçekleştirirken, anhepatik faz sonunda artan laktik asit oranının küçük greftlerin kapasitesini aşabileceğini belirtilmiştir (91,94). Orie ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 43 hastanın karaciğer transplantasyonu esnasında kan gazları değerlendirilmiş, anhepatik faz bitiminde kan gazı laktat seviyelerinin en yüksek düzeye ulaştığı gözlemlenmiş, perfüzyon sonrası da greft boyutu daha yüksek olan hastada laktat seviyelerinde kan gazı takiplerine göre daha hızlı düşüş gözlemlenmiş. Bu da greft boyutu ile laktat klirensinin doğru orantılı olmasına bağlanmış (95).

Çalışmamızda kan gazı değerleri diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon fazlarında değerlendirilmiştir. Reperfüzyon fazında alınan kan gazında pH ve HCO_3 değerlerinin diğer fazlara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızın sonucu ile uyumlu olarak, yapılan başka bir çalışmada da karaciğer greft reperfüzyonundan hemen sonra asideminin artıp pH değerinin cerrahi boyunca en düşük düzeyinin gözlemlendiğinden bahsedilmiştir (91). Bu durum karaciğer yokluğunda biriken metabolitlerin asidoz tablosuna neden olması ile açıklanabilir. Asidoz yönetimi için sodyum bikarbonat (NaHCO_3) uygulaması greft reperfüzyonu sonrası akut oluşan asidoz durumunda önerilmezken, kronik böbrek hastalığı veya hepatorenal sendromun eşlik ettiği dekompanse metabolik asidoz halinde asidoz yönetimi için kullanılabileceği belirtilmiştir (91). Bunun yanında reperfüzyonu takiben gelişen asidozun, mitokondriyal membran geçirgenlik artışını engelleyerek greft hepatositleri de dahil olmak üzere hücre apoptozisini önlediği söylenmektedir (96,97).

Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın postoperatif dönemde yoğun bakımda kalış süreleri incelendiğinde en düşük 3 gün, en yüksek ise 29 gün, ortalama 3,8

gün olduğu görülmüştür. Çalışmayı gerçekleştirdiğimiz Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nisan 2003 - Ekim 2013 yılları arasında daha önceden yapılan bir çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrası yoğun bakım kalış süresi son 5 yılın hastaları için ortalama 4,6 gün olarak belirtilmiştir (98). Yoğun bakım kalış süresinin azalmasının; nakil ekibinin transplantasyon cerrahisi ile ilgili deneyiminin artması, operasyon süresinin daha kısa sürmesi, intraoperatif dönemde kan transfüzyonu oranının azalması ve buna bağlı komplikasyonların daha az görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada transplantasyon cerrahisi ve anestezi konusunda anestezi ve cerrahi ekibin birlikte konferans ve eğitimlerde bulunması postoperatif yoğun bakım kalış sürelerini kısalttığı belirtilmiştir (99).

Çalışmamızda ana amaç karaciğer transplantasyonu esnasında kan transfüzyonunun postoperatif dönemde beraberinde getirdiği sonuçları değerlendirmektir. Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın preoperatif dönemde MELD ve CHILD skorları kaydedilmiştir. MELD ve CHILD skorlarının intraoperatif kan transfüzyonu oranına etkisi değerlendirildiğinde, kan transfüzyonu gereksinimi daha fazla olan hastalarda her iki skurun da daha yüksek olduğu bulunmuştur. Genel olarak, ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalar, yani preoperatif MELD ve CHILD skorları yüksek olan hastalar, portal hipertansiyon ve koagülopati nedeniyle kan kaybına daha yatkındır, bu nedenle bu hastaların cerrahisi esnasında daha fazla kan ürünü transfüzyonu beklenen bir sonuçtur (100). Bizim çalışmamızdaki sonuçla benzer olarak pek çok çalışmada preoperatif MELD skurunun artan değerlerinin intraoperatif kan ürünü transfüzyonu ihtiyacını artırdığı belirtilmiştir (101,102). Ayrıca yapılan bir çalışmada canlı vericili ve kadaverik karaciğer transplantasyonu karşılaştırılmış; preoperatif MELD skoru, canlı vericili karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda daha düşük, kadaverik karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda daha yüksek gözlenmiş. İntraoperatif kan transfüzyonu oranı ise düşük MELD skoruna sahip olan canlı vericili nakil grubunda diğer yüksek MELD skorlu kadaverik karaciğer transplantasyon grubuna göre daha az bulunmuştur (103). Ortotopik karaciğer nakli yapılan 754 hastanın preoperatif verilerinin intraoperatif kanama oranı ile ilişkisini inceleyen başka bir çalışmada, hastaların preoperatif MELD skorlarında 1 birimlik artışın intraoperatif

dönemde kanama oranının 73 ml arttırdığı gözlenmiştir (104). Ancak Massicotte ve ark. tarafından yapılan ve 350 karaciğer transplantasyonunu içeren bir çalışmada preoperatif MELD skorunun intraoperatif kan transfüzyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (105). Yapılan çalışmada preoperatif hemoglobin değerinin intraoperatif kan transfüzyonu üzerindeki etkisinin büyük olduğu belirtilmiş, bu nedenle MELD skoru içeriğine hemoglobin değerinin de eklenmesi önerisinde bulunulmuştur.

Çalışmamızda intraoperatif dönemde diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon fazlarında alınan kan gazları retrospektif olarak incelenmiştir. İntraoperatif dönemde kan ve kan ürünü transfüzyonunun arter kan gazı değerleri ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Kan transfüzyonu yapılan grupta tüm fazlarda arter kan gazı hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük olarak gözlenmiş ve bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Karaciğer transplantasyonu esnasında intraoperatif dönemde kan gazı takipleri yapılmakta ve mevcut kan gazı parametrelerine göre ilaç uygulaması ve transfüzyon kararı verilmektedir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük olan hastalara, hasta vital parametreleri ve cerrahi saha göz önüne alınarak kan ve kan ürünü transfüzyonu planlanmaktadır. İstatistiksel anlamlı olarak bulunan, kan transfüzyonu olan hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin daha düşük gözlenmesi, bu nedenle daha önceden tahmin edilen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinde (pRBC) eritrositlerin anaerobik glikolizinden dolayı laktat seviyelerinde artış mevcuttur ve bunun sonucunda rbc transfüzyonu sonrası laktat düzeylerinin artışı muhtemeldir (106). Kan transfüzyonunun ve transfüze edilecek kanın saklanma süresinin laktat üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada; rbc transfüzyonu yapılan hastalarda, transfüzyon yapılmayanlara oranla laktat düzeylerinde artış görüldüğü ve her 1 ünite rbc transfüzyonunun laktat seviyesini 0,13 mmol/l artırdığı gözlenmiştir (106). Aynı çalışmada depo edilen pRBC incelendiğinde ürün içeriğinin laktat ve sitrat koruyucu solüsyon nedeni ile asidik olduğu gözlenmiş. Ancak depo edilen kan transfüzyonu sonrası hastalarda pH düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmemiş. Bu durum, depo edilen kandaki sitratın ve diğer asidik metabolitlerin transfüzyon sonrasında özellikle perfüzyon sonrası greft karaciğer vasıtası ile bikarbonata

dönüştürülmesi ile ilişkilendirilmiş (106,107). Bizim çalışmamızda ise kan transfüzyonu yapılma durumuna göre incelenen kan gazlarında her 3 fazda da laktat seviyelerinde yükselme olmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Postoperatif 24. saat arter kan gazında bakılan laktat değerinde ise kan transfüzyonu yapılan hastalarda laktat değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Arter kan gazı pH'ı incelendiğinde ise diseksiyon ve anhepatik fazlarda kan transfüzyonu yapılan hastalarda pH daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Reperfüzyon fazında kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan gruplarda ise benzer olarak gözlenmiştir. 2015 ve 2020 yıllarında yapılan iki hayvan çalışmasında kan transfüzyonunun kan laktat düzeyine etkisi incelenmiş, sonuçlar yine benzer olarak kan transfüzyonu yapılan deneklerde laktat düzeyinin daha yüksek olduğu yönünde olmuştur (108,109).

Çalışmamızda karaciğer transplantasyonunda intraoperatif dönemde kan ve kan ürünü transfüzyonlarının postoperatif dönem 24 ve 48. saat laboratuvar değerlerine etkisi de incelenmiştir. Postoperatif 24. saat verilerine bakıldığında kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan grupta, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anlamlı azalma, INR değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Postoperatif 48. saat değerlerinde ise kan transfüzyonu yapılan grupta albümin, GGT, hematokritte gerçekleşen düşüş ve INR değerinde olan yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Wang ve ark. tarafından, 78 ortotopik karaciğer transplantasyonu planlanan hasta ile yapılan bir çalışmada, intraoperatif dönemde TDP transfüzyonu miktarı azaldıkça postoperatif INR değerlerinde de düşüş olduğu gözlenmiş ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (99). Bu durum da çalışmaya dahil ettikleri hasta sayılarının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Abdominal cerrahi geçiren 55 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada da intraoperatif kan ürünü replasmanının, transfüzyon sonrası değerlendirilen INR üzerinde etkisinin olmadığı belirtilmektedir (110). Çalışmamızda kan transfüzyonunun CRP (serum reaktif protein) düzeyine etkisine bakıldığında, hem 24. saat hem de 48. saat laboratuvar değerlerinde kan transfüzyonu yapılan hastalarda CRP düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TDP replasmanının postoperatif CRP düzeyine olan etkisini değerlendiren bir çalışmada, TDP replasmanı yapılan grupta

postoperatif CRP düzeylerinde bizim çalışmamızla benzer olarak daha düşük seviyeler gözlenmiştir (111). Gözlenen bu durum, TDP transfüzyonu ile proinflatuar sitokin salınımının azalması ve antiinflatuar sürecin devreye girmesi ile ilişkilendirilmiştir (111,112).

Karaciğer transplantasyonunda intraoperatif kan transfüzyonunun operasyon süresi üzerine olan etkisi incelendiğinde bizim çalışmamızda kan transfüzyonu yapılan grupta operasyon süresi daha uzun olduğu gözlenmiştir. Postoperatif dönemde yoğun bakım kalış süreleri ve hastane kalış süreleri ise kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan gruplarda benzer olarak görülmüştür. İnönü Üniversitesi'nde 81 karaciğer transplant hastasını içeren bir çalışmada hastalar düşük ve yüksek RBC transfüzyonu yapılan hastalar olarak gruplandırılmış. Düşük RBC transfüzyonu grubu <4 ünite, yüksek RBC transfüzyon grubu ise >4 ünite olarak tanımlanmış. Düşük ve yüksek RBC transfüzyonunun transplantasyon sonrası yoğun bakım ve hastane kalış süreleri incelendiğinde, bizim çalışmamızla benzer olarak yüksek transfüzyon grubunda yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini uzattığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlam taşımadığı gözlenmiştir (85). Daha fazla sayıda hasta grupları ile yapılan çalışmalarda intraoperatif kan ve kan ürünü transfüzyonunun postoperatif dönemde artmış yoğun bakım ve hastane kalış sürelerine neden olduğu desteklenmektedir (113,114). Bizim çalışmamızda bu sürelerin kan transfüzyonu ile artışının gözlenip istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeni, daha az sayıda hasta içermesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Karaciğer nakli dışında farklı cerrahilerde kan transfüzyonu ve hastane kalış süreleri incelenecek olursa, 2008-2015 yılları arasında yapılan ve 6931 vertebra cerrahisi geçiren hastanın incelendiği bir çalışmada, intraoperatif dönem kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalarda hastane kalış süresinin kan transfüzyonu yapılmayan hastalara göre daha uzun olduğu gözlenmiştir (115).

Kan transfüzyonu sonrasında dokularda oksijen dağılımının değişmesi, doku oksidatif stres yanıtı oluşması nedeni ile, bilinen transfüzyon komplikasyonları yanı sıra organ sistemlerinde de hasarlar görülebilmektedir. Yaptığımız çalışmada karaciğer transplantasyonu sürecinde hastalara uygulanan kan transfüzyonunun renal, kardiyak ve akciğer üzerindeki etkilerine bakılmıştır. Kan transfüzyonu sonrası hastalarda AKS, AKI, TRALI ve DIC gelişimi değerlendirilmiş,

günümüzde geçerli olan kriterler kullanılarak incelenmiştir. Yaptığımız çalışmada kan transfüzyonu yapılan grupta %1,9 oranında postoperatif AKS, %36,5 oranında postoperatif AKİ, %1,0 oranında postoperatif DIC tablosu ve yine %1,0 oranında TRALI gelişirken, kan transfüzyonu yapılmayan hastalarda bu komplikasyonlar görülmemiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlardan sadece AKI oranı istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir. Kan ve kan ürünü transfüzyonu sonrası renal hasar mekanizması, inflamatuvar durumun değişim gösterip doku oksijenizasyonunun bozulması ile ilişkilendirilebilir. Ortotopik karaciğer transplantasyonunda postoperatif ilk 72 saat içinde AKI gelişimi için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada 424 hastadan 221 hastanın (%52) postoperatif ilk 72 saat içinde AKI olduğu gözlenmiştir. Çalışmada AKI için predispozan faktörlerden birinin de intraoperatif RBC ve TDP transfüzyonu oluşu gözlenmiştir (116). Papadopulos ve ark tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrası AKI gelişen ve bu hastalar içerisinde de renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulan hastalar kaydedilmiş. Transplantasyon sonrası çalışmaya dahil edilen 71 hastadan AKI gelişip RRT alan 16 hasta saptanmış. Bu hastaların intraoperatif dönem kan ve kan ürünü transfüzyon oranlarına bakıldığında renal replasman tedavisine ihtiyaç duymayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş (117). Yine aynı çalışmada 10 ünite üzeri RBC transfüze edilen hastalarda %51,7'lik oranda RRT ihtiyacı olduğu, 10 üniteden daha az miktarda RBC transfüzyonu yapılanlarda ise bu oranın %11,8 olduğu gözlenmiştir. Kan transfüzyonunun AKI üzerine negatif etkisi yapılan bir başka çalışmada da gösterilmiştir (75). Bir çalışmada intraoperatif RBC transfüzyonu yapılan hastalarda eritrosit süspansiyonlarının depo sürelerinin artışı ile postoperatif dönemde AKI gelişim oranlarının arttığı belirtilmiştir (118). Bu durum; yapılan çalışmada depo edilen eritrositlerin yapı ve fonksiyonel olarak değişime uğramaları ile yani “depolama lezyonu” ile açıklanmıştır.

Kan ürünü transfüzyonunun postoperatif dönemde AKS oranı ile ilişkisine bakıldığında yaptığımız çalışmada kan transfüzyonu yapılmayan grupta AKS görülmezken, kan transfüzyonu yapılan grupta sadece 2 hastada gözlenmiştir. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak daha önce yapılmış olan bir meta-analizde hemoglobin düzeyinin 10 g/dL üzerindeki değerlerinde kan ürünü

transfüzyonunun koroner perfüzyonunu bozması nedeni ile miyokard üzerinde olumsuz etkileri olduğu görülmüştür (77).

Yaptığımız çalışmada postoperatif TRALI ise 1 hastada gözlenmiş olup, bu hasta da kan transfüzyonu yapılan gruba dahildi. Ancak transfüzyon ile TRALI ilişkisini incelediğimiz çalışmada sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kan ürünü transfüzyonu ve TRALI'nin incelendiği daha önce yapılan bir çalışmada özellikle TDP ve platelet transfüzyonun TRALI insidansını artırdığı görülmüştür (119). Özellikle platelet transfüzyonu; endotelde agregasyon, vasoaktif mediatörlerin ve sitokinlerin salınımı ile transfüzyon sonrası akciğer hasarı ile yakinen ilişkilendirilmiş ve De Boer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (120).

Postoperatif mortaliteyi kan transfüzyonuna göre değerlendirecek olursak; kan transfüzyonu yapılan grupta %11,5 oranında, kan transfüzyonu yapılmayan grupta ise %10.0 oranında 1 yıllık mortaliteye rastlanmıştır. İstatiksel olarak bizim çalışmamızdaki sonuç anlamlı olmasa da kan ve kan ürünü transfüzyonunun 1 yıllık mortalite üzerinde olumsuz etkilerini savunan pek çok çalışma literatürde karşımıza çıkmaktadır (121–123). Yine bir başka çalışmada 543 karaciğer transplantasyonu yapılan hastada intraoperatif kan transfüzyonunun postoperatif 1 yıllık mortaliteye etkisi incelendiğinde her 1 ünite RBC replasmanının 3 aylık mortaliteyi %14 oranında, 6 aylık mortaliteyi ise %12 oranında artırdığı gözlenmiştir (124).

6. SONUÇLAR

Karaciğer transplantasyonu son dönem karaciğer yetmezliğinde uygulanan tek tedavi yöntemidir. Karaciğer yetmezliği ile birlikte diğer organ sistemlerindeki bozulmalar nedeni ile hem transplantasyon anestezisinin yönetimi hem de transplantasyon cerrahisi bir takım zorlukları da beraberinde getirmektedir. Kanama; mevcut koagülasyon bozukluğu nedeni ile karaciğer transplantasyonu esnasında sıkça gözlenmektedir. Karaciğer transplantasyonu esnasında kan ürünü transfüzyonu bu nedenle sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak kan ürünü transfüzyonu da bir takım komplikasyonlara neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda erişkin canlı vericili karaciğer nakillerinde intraoperatif uygulanan kan ve kan ürünü transfüzyonunun postoperatif komplikasyonlarını inceledik. Yapılan çalışmaların çoğunda, artmış kan ve kan ürünü transfüzyonunun artan multisistemik komplikasyonlarla, uzamış yoğun bakım kalışı ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda kan transfüzyonu sonrası AKI, DIC, AKS ve TRALI görülme oranı ve hastaların yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri incelenmiştir. Kan transfüzyonu uygulanmayan grupta AKS, AKI, DIC ve TRALI gözlenmediği görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarla korele olarak kan transfüzyonu yapılan hastalarda ise postoperatif dönemde bu komplikasyonlar gözlenmiş, hatta AKI görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kan transfüzyonu yapılan grupta 1 yıllık mortalitenin daha yüksek oranda, hastane kalış süresinin de daha uzun olduğu gözlenmiş, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızda yer alan hasta sayısının yetersiz olması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda ayrıca, operasyon süresinin uzaması ile kan transfüzyonu ihtiyacının da arttığı görülmektedir.

İntraoperatif dönemde kan transfüzyonunu doğru yönetebilmek için, karaciğer transplantasyonu adayları olan hastaların, preoperatif dönemden başlayarak operasyon sonrası da dahil olmak üzere özenle takip edilmesi gerekmektedir. Preoperatif dönemde hasta kliniğini, laboratuvar parametrelerini iyileştirmek intraoperatif dönemde de komplikasyon gelişme olasılığını azaltacaktır. Preoperatif MELD ve CHILD skorları yüksek olan hastaların intraoperatif dönemde kan

transfüzyonu ihtiyacının fazla olduğu bizim çalışmamızda ve diğerk pek çok yapılan çalışmada belirtilmiştir.

İntraoperatif dönemde koagölasyon profilini belirlemek amacı ile TEG ve ROTEM kullanımının kan transfüzyonu oranını azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca uygulanan cerrahi teknik ve operasyonu gerçekleştiren cerrahın deneyiminin de hem kanama ihtimalini en aza indirmek, hem de operasyon süresini kısaltmak açısından önemli faktörler olduğu gözlenmektedir.

Sonuç olarak, kan transfüzyonu; beraberinde getirdiğı bir takım komplikasyonlar nedeni ile masum sayılmayan ancak hasta hemodinamisini ve kan kaybını yönetmek için gerekli olan bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmakta. Bu nedenle karaciğer transplantasyonunda kan transfüzyonunu yönetmek için preoperatif dönemden itibaren hasta takibi, cerrah ve anesteziistin iletişimi, deneyimi, intraoperatif dönemde koagölasyon profilinin çeşitli viskoelastik testler kullanılarak belirlenmesi önemlidir. Tüm dünyada ve ülkemizde her geçen gün organ nakline olan duyarlılık artmakta ve transplantasyon operasyonları da buna paralel olarak artmaktadır. Kanama olasılığı yüksek olan karaciğer transplantasyonunda kan ürünü transfüzyonunu yönetmek buna bağlı komplikasyonları önlemek bu nedenle günümüzde daha önemli hale gelmektedir. Çalışmamızda hasta sayısının yetersiz olması kan transfüzyonunun komplikasyonlar üzerine istatistiksel olarak etkisinin, yeterli derecede olmadığını düşündürmüştür. Bu nedenle transplantasyon cerrahisi ve anestezi yönetiminde, daha çok çalışmaya ve daha fazla sayıda hasta grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Erişkin Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Olgularda İntraoperatif Kan Transfüzyonunun Erken Dönem Sonuçları

Son dönem karaciğer yetmezliğinde palyatif tedavi dışında tedavi edici yöntem, karaciğer transplantasyonudur. Karaciğer yetmezliği; beraberinde diğer organ sistemlerinde bozulmaları da getirdiği için transplantasyon anestezi ve cerrahisi daha fazla dikkat ve özen gerektirmektedir.

Çalışmamızda, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2015 Ocak - 2020 Aralık tarihleri arasında gerçekleştirilen canlı vericili 18 yaş üstü karaciğer nakillerinde intraoperatif dönemde uygulanan kan transfüzyonun postoperatif erken dönem etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 114 hasta dahil edilmiş, hasta verileri ise hasta dosyaları, anestezi fişleri ve hastane veri tabanı kullanılarak kaydedilmiştir. Veriler; hastaların demografik özelliklerini, komorbiditelerini, MELD ve CHILD skorlarını, preoperatif ve postoperatif laboratuvar değerlerini, intraoperatif dönemde transfüze edilen kan ve kan ürünü miktarını, arter kan gazı değerlerini, postoperatif komplikasyonlarını ve hastane-yoğun bakım kalış sürelerini içermektedir.

İstatistiksel değerlendirmede, Mann Whitney U testi ve Wilcoxon Signed ranks testi yapılmıştır. İki'den fazla yapılan ölçümlerin analizinde parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda tekrarlanan ölçümlerde varyans analizi ve ardından Bonferroni düzeltmesi, sağlanmadığı durumlarda Freidman testi ve post hoc pairwise comparisons testleri yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 30'u (%26,3) kadın, 84'ü (%73,7) erkek olduğu gözlenmiştir. Karaciğer yetmezliği etiyolojisinde en sık gözlenen neden HBV (%30,7), en az ise wilson hastalığı (%1,8) olarak gözlenmiştir.

Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde karaciğer yetmezliğine en sık DM eşlik ettiği gözlenmiştir. Karbonhidrat metabolizmasında olan bozulmalar ve kronik karaciğer hastalığı arasında bir bağ olduğu düşünüldüğünde, mevcut karaciğer yetmezliğinin bozulmuş kan şekeri regülasyonuna, insülin direncinin artışına ve DM'a neden olması kaçınılmazdır.

Çalışmamızdaki temel amaç intraoperatif dönem kan transfüzyonlarının postoperatif sonuçlarını değerlendirmektir. İntraoperatif dönemdeki kan transfüzyonu oranını, preoperatif hasta kliniğinin de etkilediği yaptığımız çalışmada gözlenmiştir. Preoperatif MELD skoru yüksek olan hasta grubunda, intraoperatif dönemde kan ve kan ürünü transfüzyonunun daha fazla uygulandığı görülmüştür. Bu sonucun; MELD skoru yüksek olan hasta grubunun koagülasyon parametrelerinin bozuk olması ve yüksek MELD skoru olan grupta portal hipertansiyonun daha sık görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İntraoperatif dönemde uygulanan kan transfüzyonu oranı, hastaların postoperatif morbiditesini de etkilemiştir. Kan transfüzyonu oranının artışı ile hastalarda postoperatif dönemde AKI görülme oranı da artmıştır. Kan transfüzyonu sonrası inflamatuvar durumun değişim gösterip doku oksijenizasyonunun bozulması, transfüzyon sonrası organ sistemlerinde bozulma ile karşımıza çıkabilir. Yapılan pek çok çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak, kan transfüzyonunun artan oranlarının transfüzyon sonrası renal hasar ile sonuçlandığı görülmüştür.

Postoperatif mortaliteyi kan transfüzyonuna göre değerlendirecek olursak, bizim çalışmamızda, kan transfüzyonu yapılan grupta %11,5 oranında, kan transfüzyonu yapılmayan grupta ise %10,0 oranında 1 yıllık mortaliteye rastlanmıştır. İstatistiksel olarak bizim çalışmamızdaki sonuç anlamlı olmasa da kan ve kan ürünü transfüzyonunun 1 yıllık mortalite üzerinde olumsuz etkilerini savunan pek çok çalışma literatürde karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, karaciğer transplantasyonunda intraoperatif kan transfüzyonunun yönetimi preoperatif dönemden itibaren başlamaktadır. Preoperatif dönemde hasta kliniğinin iyi olması, özellikle MELD ve CHILD skorlarının daha düşük olması, intraoperatif daha az koagülopati ve daha düşük kanama riski yaratmaktadır. İntraoperatif dönemde koagülasyon profilinin çeşitli viskoelastik testler kullanılarak belirlenmesi de gereksiz transfüzyonların önüne geçmek adına önem taşımaktadır. Bu bilgiler ışığında transplantasyon cerrahisi ve anestezi yönetiminde, daha çok çalışmaya ve daha fazla sayıda hasta grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, anestezi, kan transfüzyonu, postoperatif dönem, komplikasyon

8. ABSTRACT

Early Results of Intraoperative Blood Transfusion in Adult Liver Transplantation Cases

In end-stage liver failure, the therapeutic method other than palliative treatment is liver transplantation. Since liver failure brings with it the deterioration of other organ systems, transplantation anesthesia and surgery require more attention and care.

In our study, the early postoperative effects of blood transfusion applied in the intraoperative period in liver transplants with living donors over the age of 18 performed at Akdeniz University Medical Faculty Hospital between January 2015 and December 2020 were retrospectively investigated. 114 patients were included in the study, and patient data were recorded using patient files, anesthesia slips and hospital database. The data includes patients' demographic characteristics, comorbidities, MELD and CHILD scores, preoperative and postoperative laboratory values, the amount of blood and blood products transfused during the intraoperative period, arterial blood gas values, postoperative complications and length of hospital-intensive care stay.

Mann Whitney U test and Wilcoxon Signed ranks test were used for statistical evaluation. In the analysis of more than two measurements, variance analysis and then Bonferroni correction were performed in repeated measurements in cases where parametric test assumptions were met, and if not, Freidman test and post hoc pairwise comparisons tests were performed. The statistical significance level was accepted as 0.05 in the study.

Of the 114 patients included in the study, 30 (26.3%) were female and 84 (73.7%) were male. The most common cause of liver failure etiology was HBV (30.7%), and the least was Wilson's disease (1.8%).

When the comorbid diseases of the patients were evaluated, it was observed that liver failure was most frequently accompanied by DM. Considering that there is a link between the impairments in carbohydrate metabolism and chronic liver disease, it is inevitable that existing liver failure will lead to impaired blood sugar regulation, increased insulin resistance and DM.

The main purpose of our study was to evaluate the postoperative results of intraoperative period blood transfusions. It was observed in our study that the preoperative patient clinic also affected the rate of blood transfusion in the intraoperative period. In the patient group with a high preoperative MELD score, it was observed that blood and blood product transfusion was applied more in the intraoperative period. This result is thought to be related to the coagulation parameters of the patient group with high MELD score being impaired and portal hypertension being more frequent in the group with high MELD score.

The rate of blood transfusion applied in the intraoperative period also affected the postoperative morbidity of the patients. With the increase in blood transfusion rate, the incidence of AKI in the postoperative period has also increased. After blood transfusion, the inflammatory state may change and tissue oxygenation may be impaired, and we may encounter with deterioration in organ systems after transfusion. Similar to our study, many studies have shown that increased rates of blood transfusion resulted in post-transfusion renal damage.

If we evaluate the postoperative mortality according to blood transfusion, in our study, 1-year mortality was found at the rate of 11.5% in the group that received blood transfusion and 10.0% in the group that did not receive blood transfusion. Although the result of our study is not statistically significant, many studies advocating the negative effects of blood and blood product transfusion on 1-year mortality appear in the literature.

In conclusion, the management of intraoperative blood transfusion in liver transplantation starts from the preoperative period. Good patient clinic in the preoperative period, especially lower MELD and CHILD scores, creates less intraoperative coagulopathy and lower bleeding risk. Determining the coagulation profile in the intraoperative period using various viscoelastic tests is also important in order to prevent unnecessary transfusions. In the light of this information, there is a need for more studies and studies involving more patient groups in transplantation surgery and anesthesia management.

Key Words: Liver transplantation, anesthesia, blood transfusion, postoperative period, complication

9. KAYNAKLAR

1. Chakravarty KD, Lee WC, Chen YC, Jan YY, Lee PH. Liver Transplantation. In: Boydell & Brewer Ltd., 2010; 26–8.
2. Solak M. Hepatik Sistem Fizyolojisi. 1st ed. Keçik Y, editor. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2012; 311–8.
3. Yılmaz S. Sağ Lob Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu : Teknik ve Özel Sorunlar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 2: 21-3.
4. Yaprak O, Tokat Y, Yüzer Y. Hepatopankreatobiliyer Cerrahi (Canlı vericili karaciğer transplantasyonunda cerrahi teknikler). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2010; 237–44.
5. Jurgaitis J, Paškonis M, Pivoriunas J, Martinaityte I, Juška A, Jurgaitiene R, et al. The comparison of 2-dimensional with 3-dimensional hepatic visualization in the clinical hepatic anatomy education. Medicina (Kaunas). 2008; 44(6): 428–38. PMID: 18660637
6. Pannen HJ. Hepatic blood flow during anesthesia and surgery. ESA refresher courses. Germany, 2000.
7. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: Hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 1985; 249(5 Pt 1): 549-56. doi: 10.1152/ajpgi.1985.249.5.G549
8. Mushlin PS, German S. Anesthesia and the liver. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. Clinical Anesthesia. 4th ed. Philadelphia 2001; 1067–101.
9. Parks DA, Skinner KA, Gelman S, Maze M. Hepatic physiology. Anesthesia Miller RD. 5th ed. 2000; 647–61.
10. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. Lange, 4th ed., 2002; 708–22.
11. Mızrak D, İdilman R. Karaciğer nakli: hasta seçimi, gelişen endikasyonlar. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2009; 2(1): 10–3.

12. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology. A text and atlas, 3rd ed., Scratcher T, eds., Williams & Wilkins 1995; 496–524.
13. Butterworth JF, Mackey DC, Washnick JD. Hepatik Fizyoloji ve Anestezi. In: Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5e. New York, McGraw-Hill 2015; 691–701.
14. Demetris AJ, Bellamy COC, Gandhi CR, Prost S, Nakanuma Y, Stolz DB. Functional Immune Anatomy of the Liver. Am J Transplant 2016; 16(6): 1653-1680.
15. Sonsuz A. Karaciğer Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 58. 2007; 69–78. <https://www.yumpu.com/tr/document/view/7458740/karaciger-fonksiyon-bozukluklarna-klinik-yaklasim>
16. Miller RD. Organ Transplantasyonu. Aydın D, çev. Miller Anestezi, 6. Baskı. İzmir Güven Kitabevi 2010; 2231–83.
17. Hepatik Fizyoloji ve Anestezi. Lange Klinik Anesteziyoloji,. Ç Ed Tulunay M, Cuhruk H.; 773–88.
18. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. Circulation 2005; 111(21): 2837–49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546
19. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory Evaluation of the Patient with Liver Disease. In: Zakim D, Bayer TD, eds. A Textbook of Liver Disease. 4th ed. Philadelphia Saunders 2003; 661–708.
20. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97(2): 439–45. doi: 10.1016/0016-5085(89)90081-4
21. Böbrek Hastalığı Olanlarda Anestezi. Lange Klinik Anesteziyoloji. Ç Ed Cuhruk H.; 653–69.
22. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. Hepatology 1994; 20: 1359–63.

23. Wongcharatrawee S, Groszmann RJ. Diagnosing portal hypertension. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14(6): 881–94. doi: 10.1053/bega.2000.0136
24. Cardenas A Gines P. Pathogenesis and treatment of fluid and electrolyte imbalance in cirrhosis. *Semin Nephrology* 2001; 21(3): 308–16. doi: 10.1053/snep.2001.21666
25. Merritt WT. Metabolism and liver transplantation: review of perioperative issues. *Liver Transpl* 2000; 6(4 Suppl 1): 76-84. doi: 10.1002/lt.500060515
26. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87(1): 9–15. doi: 10.1136/heart.87.1.9
27. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6(4 Suppl 1): 31–5. doi: 10.1002/lt.500060508
28. Mandell MS. Critical care issues: portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2000; 6(4 Suppl 1): 36–43.
29. Baubillier E, Cherqui D, Dominique C et al. A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. *Transplantation*. 1994. p. 1664–6. doi: 10.1002/lt.500060509
30. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissernborn K BA. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35(3): 716–21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
31. Trotter JF. Selection Of Donors For Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9(10 suppl 2): 2–7. doi: 10.1053/jlts.2003.50221
32. Ozkardesler S, Ozzeybek D, Alaygut E, Unek T, Akan M, Astarcioğlu H, et al. Anesthesia-related complications in living liver donors: the experience from one center and the reporting of one death. *Am J Transplant* 2008; 8(10): 2106–10. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02367.x

33. Murray KF, Carithers RL, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(6): 1407–32. doi: 10.1002/hep.20704
34. Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 121869. doi: 10.4061/2011/121862
35. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Karaciğer Hastalığı Olanlarda Anestezi. In: FH C, editor. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5th ed. New York 2015; 707–22.
36. Yeğen B, Yüksekaya H, Öztekin O, Aydoğdu S, Vural Yağcı RV. Sirozlu çocuklarda beslenme durumunun antropometrik ölçümlerle değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg* 2007; 50(2): 102–10.
37. Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2004; 22(4): 687– 711. doi: 10.1016/j.atc.2004.06.009
38. Keçik Y. Temel Anestezi. *Güneş Tıp Kitabevleri* 2012; 723–30.
39. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6(4): 443–50. doi: 10.1053/jlts.2000.6356
40. Niemann CU, Eilers H. Abdominal organ transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76(4): 266–75. PMID: 20332740
41. Ozier Y, Klinck J. Anesthetic management of hepatic transplantation. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21(3): 391–400.
42. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: part II. *Liver Transpl* 2002; 193–211. doi: 10.1053/jlts.2002.32504
43. Abdeldayem H, Allam N. *Liver Transplantation - Basic Issues*. 2012; Available from: <https://www.intechopen.com/books/967>

44. Perilli V, Aceto P, Sacco T, Modesti C, Ciocchetti P, Vitale F, Russo A, et al. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(15): 3172-7.
45. Findlay JY. Anesthesia for Liver Transplantation. Faust, RJ, Cucchiara RF, Rose SH, Spackman TN, Wedel DJ WC, editors. *Anesthesiology Review*, 525–6.
46. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187(3): 398–402. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.001
47. Peterfreund RA, AR. Liver Transplantation. Yao&Artusio's Anesthesiology problem-oriented patient management. In: FSF. Y, editor. Lippincott Williams & Wilkins. 5th ed., 2003; 485–509.
48. Burtenshaw AJ, Isaac JL. The role of trans-oesophageal echocardiography for perioperative cardiovascular monitoring during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(11): 1577–83. doi: 10.1002/lt.20929
49. Burger-Klepp U, Karatosic R, Thum M, Schwarzer R, Fuhrmann V, Hetz H, et al. Transesophageal echocardiography during orthotopic liver transplantation in patients with esophagoastric varices. *Transplantation* 2012; 94(2): 192–6. doi: 10.1097/TP.0b013e31825475c2
50. Topal A, Çelik JB. Anesthetic management for liver transplantation. *Türkiye Klin J Anest Reanim-Special Topics*. 2009; 2: 25–38.
51. Lukanovic NP. Hot topics in liver anesthesia. *Transplant Proc* 2008; 40(4): 1187–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.116
52. Kanbak M, Karagoz AH, Erdem N, Oc B, Saricaoglu F, Ertas N. et al. Renal safety and extrahepatic defluorination of sevoflurane in hepatic transplantations. *Transplant Proc* 2007; 39(5): 1544–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.01.081

53. Chhibber A, Dziak J, Kolano J, Norton JR, Lustik S. Anesthesia care for adult live donor hepatectomy: our experiences with 100 cases. *Liver Transpl* 2007; 13(4): 537–42. doi: 10.1002/lt.21074
54. Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia Care for Liver Transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2011; 25(1): 36–43. doi: 10.1016/j.trre.2010.10.004
55. Grande L, Rimola A, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Taura P, et al. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomised, controlled trial. *Hepatology* 1996; 23(6): 1418-28. doi: 10.1002/hep.510230618
56. Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC, Iwatsuki S, et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984; 200(4): 524–34. doi: 10.1097/00000658-198410000-00013
57. Girn HRS, Ahilathirunayagam S, Mavor AID, Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007; 41(4): 277–93. doi: 10.1177/1538574407304510
58. Moreno C, Sabaté A, Figueras J, Camprubí I, Dalmau A, Fabregat J, et al. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: Influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transplant* 2006; 12(11): 1607–14. <https://doi.org/10.1002/lt.20794>
59. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19(4 Suppl 3): 54-5. PMID: 3303534
60. Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD008258.
61. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion

- requirements during liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(1): 117–23. doi: 10.1002/lt.20559
62. Biancofiore G, Critchley LAH, Lee A, Bindi L, Bisà M, Esposito M, et al. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 2009; 102(1): 47–54. doi: 10.1093/bja/aen343
63. Mandell MS, Lezotte D, Kam I, Zamudio S. Reduced use of intensive care after liver transplantation: patient attributes that determine early transfer to surgical wards. *Liver Transpl* 2002; 8(8): 682–7. doi: 10.1053/jlts.2002.34380
64. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ* 2008; 178(1): 49–57. doi: 10.1503/cmaj.071298
65. Sarı İ, Altuntas F. Hematoloide Destek Tedavileri ve İnfeksiyonlar Kursu. *Türk Hematoloji Derneği* 1995; 16–7.
66. SB Sağlık Hizm Gen Md, Kan ve Kan Ürünleri D. Bşk. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016 Available from: <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-71523/ulusal-kan-ve-kan-bilesenleri-hazirlama--kullanim-ve-kalite-guvencesi-rehberi-2016.html>
67. Koc Kızanlık G. Kanın Hazırlanması, Saklanması ve Nakli. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 2005; 43–54. <https://docplayer.biz.tr/175205-Kan-bilesenlerinin-hazirlanmasi-saklanmasi-ve-nakli.html>
68. Turkoz Sucak G, Özet A, Yeğin ZA. Hematoloji-Onkoloji ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Transfüzyon Uygulamaları. *Türkiye 2008 Ulusal IPA (Katılım Öncesi Mali Yardım) Programı* 2014; 9–19. <https://www.saglikaktuel.com/d/file/kukk-rv1-11012014.pdf>
69. Kumar R, Gupta M, Gupta V, Kaur A, Gupta S. Acute Transfusion Reactions (ATRs) in Intensive Care Unit (ICU): A Retrospective Study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(2): 127-9. doi: 10.7860/JCDR/2014/7761.4027

70. Dasararaju R, Marques MB. Adverse effects of transfusion. *Cancer Control* 2015; 22(1): 16–25. doi: 10.1177/107327481502200104.
71. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 1999; 6(6): 420–6. doi: 10.1097/00062752-199911000-00012
72. Savage WJ. Transfusion Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(3): 619–34. doi: 10.1016/j.hoc.2016.01.012
73. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016; 388(10061): 2825–36. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6
74. Vlaar APJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet (London, England)* 2013; 382(9896): 984–94. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62197-7
75. Liu Y, Shang Y, Long D, Yu L. Intraoperative blood transfusion volume is an independent risk factor for postoperative acute kidney injury in type A acute aortic dissection. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20(1): 446. doi: 10.1186/s12872-020-01727-3
76. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2012; 109(Suppl 1): i29–38. doi: 10.1093/bja/aes422
77. Wang Y, Shi X, Du R, Chen Y, Zhang Q. Impact of red blood cell transfusion on acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2018; 13(2): 231–41. doi: 10.1007/s11739-016-1594-4
78. Official Journal of the International Society of Nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. [cited 2021 Aug 3]; Available from: www.publicationethics.org
79. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2(1): 16037. doi: 10.1038/nrdp.2016.37

80. Kalmykova ZA, Kononenko IV, Mayorov AY. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Literature review (part 2): treatment features. *Ter Arkh* 2019; 91(12): 115–21. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000166
81. Serin E, Tahta M, Çolakoğlu SÖ. Kronik karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus ilişkisi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 1998; 23(3): 166–72. Available from: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TkRVd05EUT0/kronik-karaciger-hastaligi-ve-diabetes-mellitus-iliskisi>
82. Miyamoto I, Miyakoshi H, Nagai Y, Ohsawa K, Nishimura Y, Noto Y, et al. Characterization of the Insulin Resistance in Liver Cirrhosis A Comparison with Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Endocrinol Japon* 1992; 39(5): 421–9.
83. Vohra V. Liver Transplantation in India. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44(4): 137–49. doi: 10.1097/01.aia.0000210810.77663.57
84. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(4): 438–41. doi: 10.1053/j.jvca.2004.05.020
85. Yaprak O, Dayangac M, Balcı D, Duran C, Uraz S, Ayanoğlu Ö, et al. Karaciğer Nakli Sonuçları Üzerinde Kan Transfüzyonlarının Etkisi ve Transfüzyon Gereksinimini Etkileyen Faktörler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2008; 15(2): 87–91. Available from: <http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/handle/11616/930>
86. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HGD, Slooff MJH, Porte RJ. Minimizing Blood Loss in Liver Transplantation: Progress through Research and Evolution of Techniques. *Dig Surg* 2005; 22(4): 265–75. doi: 10.1159/000088056
87. Tripodi A, Mannucci PM, M. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147–56. doi: 10.1056/NEJMra1011170

88. Verbeek TA, Stine JG, Saner FH, Bezinover D. Hypercoagulability in End-stage Liver Disease: Review of Epidemiology, Etiology, and Management. *Transplant direct* 2018; 4(11): e403. doi: 10.1097/TXD.0000000000000843
89. Thai C, Oben C, Wagener G. Coagulation, hemostasis, and transfusion during liver transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020; 34(1): 79–87. doi: 10.1016/j.bpa.2020.03.002
90. Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, Møller S. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(4): 293–9. doi: 10.3109/00365513.2013.773591
91. Vitin AA, Azamfirei L, Tomescu D, Lang JD. Perioperative Management of Lactic Acidosis in End-Stage Liver Disease Patient. *J Crit Care Med* 2017; 3(2): 55-62. doi: 10.1515/jccm-2017-0014
92. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; 111(8): 881–3. doi: 10.1001/archsurg.1976.01360260049012
93. Koller J, Wieser C, Furtwangler W, Kornberger R, Königsrainer A, Margreiter R. Orthotopic liver transplantation and perioperative lactate metabolism. *Transplant Proc* 1991; 23(3): 1989-90. PMID: 2063465
94. Jun JH, Kim GS, Na YR, Gwak MS, Ko JS, Lee SK. Analysis of predictors for lactate elimination after reperfusion in recipients of living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2014; 46(3): 709–11. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.090
95. Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Yamada Y, Kubota K, Takayama T, Harihara Y, et al. Peri-Operative Blood Lactate Levels in Recipients of Living-Related Liver Transplantation. *Transplantation* 2000; 69(10): 2124–7. doi: 10.1097/00007890-200005270-00028
96. Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y, et al. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366(1–2): 177–96. doi: 10.1016/s0005-2728(98)00112-1

97. Fukazawa K, Vitin AA, Pretto Jr EA. Serum acidosis prior to reperfusion facilitates hemodynamic recovery following liver transplantation. *J Anesth* 2016; 30(1): 80–8. doi: 10.1007/s00540-015-2080-2
98. Kahraman C. Karaciğer nakli ‘10 yıllık deneyimimiz’. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Tez Danışmanı: Prof.Dr. Necmiye Hadimioğlu, Antalya 2014.
99. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-Guided Transfusion Decreases Intraoperative Blood Transfusion During Orthotopic Liver Transplantation: Randomized Clinical Trial. *Transplant Proc* 2010; 42(7): 2590–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144
100. Kasraian L, Nikeghbalian S, Karimi MH. Blood Product Transfusion in Liver Transplantation and its Impact on Short-term Survival. *Int J Organ Transplant Med* 2018; 9(3): 105-111. PMID: 30487957
101. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3): 797–805. doi: 10.1002/hep.21563
102. Xia VW, Du B, Braunfeld M, Neelakanta G, Hu K-Q, Nourmand H, et al. Preoperative characteristics and intraoperative transfusion and vasopressor requirements in patients with low vs. high MELD scores. *Liver Transplant* 2006; 12(4): 614–20. DOI: 10.1002/lt.20679
103. Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG, Mulligan DC. A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation: Relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status. *Anesth Analg* 2005; 101(1): 30–7, table of contents. doi: 10.1213/01.ANE.0000155288.57914.0D
104. Eghbal MH, Samadi K, Khosravi MB, Sahmeddini MA, Ghaffaripoor S, Ghorbani M, et al. The impact of preoperative variables on intraoperative blood loss and transfusion requirements during orthotopic liver transplant. *Exp Clin Transplant* 2019; 17(4): 507–12. doi: 10.6002/ect.2016.0325

105. Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, Marleau D, Vandenbroucke F, Dagenais M, et al. Clinical and Translational Research MELD Score and Blood Product Requirements During Liver Transplantation: no Link. *Transplantation* 2009; 87(11): 1689-94. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1
106. Uvizl R, Klementa B, Adamus M, Neiser J. Biochemical changes in the patient's plasma after red blood cell transfusion. *Signa vitae J intensive care Emerg Med* 2011; 6(2): 64–71. DOI: 10.22514/SV62.102011.9
107. Peral AI, Gómez-Arnau JI, García S, Valle D, Andueza A, Millán I. Metabolic alkalosis following orthotopic liver transplantation. *Clin Intensive Care* 1995; 6: 273–7.
108. Rodrigues RR, Kayano CY, Dos Santos VP, Moros LR, Fantoni DT, Ambrosio AM. Evaluation of hematologic, biochemical, and blood gas variables in stored canine packed red blood cells, and the impact of storage time on blood recipients. *Vet Clin Pathol* 2020; 49(2): 198–206. <https://doi.org/10.1111/vcp.12865>
109. Lynch AM, O'Toole TE, Respass M. Transfusion practices for treatment of dogs hospitalized following trauma: 125 cases (2008-2013). *J Am Vet Med Assoc* 2015; 247(6): 643–9. doi: 10.2460/javma.247.6.643
110. Zhang JJ, Yu WK, Gao T, Xi FC, Zhu WM, Li N, et al. Thromboelastography can Identify Postoperative Active Bleeding and Evaluate Blood Product Requirements in Abdominal Surgery. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(131): 628–32. PMID: 26176047
111. Nakaseko Y, Haruki K, Shiba H, Horiuchi T, Saito N, Sakamoto T, et al. Association for Academic Surgery Impact of fresh frozen plasma transfusion on postoperative inflammation and prognosis of colorectal liver metastases. *J Surg Res* 2018; 226: 157–65. doi: 10.1016/j.jss.2017.09.030
112. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion* 2017; 57(1): 195–206. doi: 10.1111/trf.13855

113. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver Transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant* 2003; 9(12): 1320–7. doi: 10.1016/jlts.2003.50204
114. Ruiz J, Dugan A, Davenport DL, Gedaly R. Blood transfusion is a critical determinant of resource utilization and total hospital cost in liver transplantation. *Clin Transplant* 2018; 32(2). doi: 10.1111/ctr.13164
115. Purvis TE, Goodwin CR, De la Garza-Ramos R, Ahmed AK, Lafage V, Neuman BJ, et al. Effect of liberal blood transfusion on clinical outcomes and cost in spine surgery patients. *Spine J* 2017; 17(9): 1255–63. doi: 10.1016/j.spinee.2017.04.028
116. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth* 2015; 114(6): 919–26. doi: 10.1093/bja/aeu556
117. Papadopoulos S, Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, Theodoridou T, Piperidou M, et al. Causes and Incidence of Renal Replacement Therapy Application in Orthotopic Liver Transplantation Patients: Our Experience. *Transplant Proc* 2014; 46(9): 3228–31. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.162
118. Wang Y, Li Q, Ma T, Liu X, Wang B, Wu Z, et al. Transfusion of older red blood cells increases the risk of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation: A propensity score analysis. *Anesth Analg* 2018; 127(1): 202–9. doi: 10.1213/ANE.0000000000002437
119. Benson AB, Burton JR, Austin GL, Biggins SW, Zimmerman MA, Kam I, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transplant* 2011; 17(2): 149–58. doi: 10.1002/lt.22212
120. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, Van Der Hilst CS, Hendriks HGD, Slooff MJH, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets

- and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008; 106(1): 32–44, table of content. doi: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed
121. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anesthesia* 2005; 52(2): 148-55. doi: 10.1007/BF03027720
 122. Jóźwik A, Karpeta E, Nita M, Łagiewska B, Pacholczyk M. Impact of Blood Loss and Intraoperative Blood Transfusion During Liver Transplantation on the Incidence of Early Biliary Complications and Mortality. *Transplant Proc* 2020; 52(8): 2477–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.03.052
 123. Atlas A, Tatlı F, Büyükfirat E, Karahan MaA. Retrospective Analysis of Factors Affecting Postoperative Mortality and Morbidity in Liver Transplantation Surgery. *J Anesthesiol Reanim Spec Soc* 2021; 29(1): 18-24. DOI:10.5222/jarss.2021.88597
 124. Real C, Sobreira Fernandes D, Sá Couto P, Correia de Barros F, Esteves S, Aragão I, et al. Survival Predictors in Liver Transplantation: Time-Varying Effect of Red Blood Cell Transfusion. *Transplant Proc* 2016; 48(10): 3303–6. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.08.045

10. EKLER

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

***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***