



**MAJÖR ORTOPEDİK CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA
İLERİ HEMODİNAMİK MONİTORİZASYON KULLANILARAK
HEDEFE YÖNELİK SIVI TEDAVİSİ UYGULAMASI**

DR. BETÜL DENİZLİ

UZMANLIK TEZİ

2018 – İSTANBUL



**MAJÖR ORTOPEDİK CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA
İLERİ HEMODİNAMİK MONİTORİZASYON KULLANILARAK
HEDEFE YÖNELİK SIVI TEDAVİSİ UYGULAMASI**

DR. BETÜL DENİZLİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. ZEYNEP ZUHAL AYKAÇ

2018 – İSTANBUL



ÖNSÖZ

Engin bilgi ve tecrübeleri ile bize her zaman yol gösteren, araştırmanın planmasında büyük emeği olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Z. Zuhal Aykaç'a;

Asistanlığım süresince eğitimime katkılarını esirgemeyen bilgi ve tecrübelerini samimiyetle paylaşan ve bu araştırmanın her aşamasında fikir ve görüşleriyle beni destekleyen, sevgili abim, değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Kemal Arslantaş'a;

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimimizde yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Ömer Ayanoğlu'na, Prof. Dr. Tümay Umuroğlu'na, Prof. Dr. Alper Kararmaz'a, Prof. Dr. İsmail Cinel'e, Doç. Dr. Ayten Saraçoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Pelin Dinçer ve Yrd. Doç. Dr. Beliz Bilgili'ye;

Asistanlığım boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, çok değerli Uzm. Dr. Gülşen Teomete Cebecik'e, Uzm. Dr. Gülbin Töre Altun'a, Uzm. Dr. Barış Çankaya ve Uzm. Dr. Fethi Gül'e;

Asistanlık sürecimde bana destek olan, ihtiyacım olduğunda yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, mesai ve nöbetlerimizi paylaştığımız tüm teknisyenlere ve diğer personellerimize;

Her zaman yanımda olan aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	5
İÇİNDEKİLER.....	6
TABLolar LİSTESİ.....	7
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	8
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	9
ÖZET.....	10
ABSTRACT.....	11
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Sıvı Elektrolit Fizyolojisi.....	12
2.1.1. Vücut sıvı kompartmanları.....	12
2.1.2. Sıvı elektrolit hareketinin fizikokimyasal kanunları.....	13
2.1.2.1. Difüzyon.....	13
2.1.2.2. Ozmaz.....	13
2.1.2.3. Ozmolalite.....	13
2.1.2.5. Onkotik basınç.....	14
2.1.3. Sıvı kompartman bariyerleri ve dağılım.....	14
2.1.3.1. Hücre membranı.....	14
2.1.3.2. Taşıyıcı Proteinler.....	14
2.1.3.3. Vasküler Endotel.....	14
2.1.4. Sıvı dengesinin fizyolojik kontrolü.....	15
2.1.5. Elektrolit Fizyolojisi.....	15
2.1.5.1. Sodyum Fizyolojisi.....	15
2.1.5.2. Potasyum Fizyolojisi.....	16
2.1.5.3. Kalsiyum Fizyolojisi.....	16
2.1.5.4. Magnezyum Fizyolojisi.....	16

2.1.5.5. Fosfor Fizyolojisi.....	16
2.1.5.6. Klor Fizyolojisi.....	17
2.1.6. Asit baz bozuklukları ve sıvı tedavisi.....	17
2.2. Sıvıların Farmakolojisi.....	17
2.2.1. Kristaloidler.....	17
2.2.1.1. Salin solüsyonları.....	17
2.2.1.2. Dengeli elektrolit solüsyonları.....	18
2.2.1.3. Dekstroz solüsyonları.....	18
2.2.2. Kolloidler.....	18
2.2.2.1. Plazma ve plazma deriveleri.....	18
2.2.2.2. Jelatinler.....	18
2.2.2.3. Hidroksietil nişastalar.....	18
2.3. Klinik Sıvı Yönetimi.....	18
2.3.1. Perioperatif dönemde patofizyolojik sıvı değişimleri.....	18
2.3.2. Perioperatif sıvı dengesinin değerlendirilmesi ve tedavisi.....	19
2.3.3. Hedefe yönelik tedavi.....	19
2.3.4. Atım hacmi - solunum etkileşimi.....	20
2.3.5. Sistolik basınç ve nabız basıncının solunum ile değişimi.....	20
2.3.6. Sıvı yönetiminde SVV ve PVV.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Etik Kurul Onayı ve Yazılı Onay Alınması.....	22
3.2. Hasta Seçimi.....	22
3.3. Anestezi Yönetimi.....	22
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	30

7. KAYNAKLAR.....	30
-------------------	----



TABLÖLAR LİSTESİ



ŞEKİLLER LİSTESİ



KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

ADH:	Antidiüretik hormon
ANP:	Atriyal natriüretik peptid
ASA:	American Society of Anesthesiologist
DO ₂ :	Oksijen sunumu
ESS:	Ekstraselüler sıvı
GFR:	Glomeruler filtrasyon hızı
İSS:	İntraselüler sıvı
HYT:	Hedefe yönelik tedavi
Kİ:	Kalp indeksi
OAB:	Ortalama arteriyel basınç
PPV:	Nabız basınç varyasyonu
RAA:	Renin anjiyotensin aldosteron
ScvO ₂ :	Santral venöz oksijen saturasyonu
SID:	Kuvvetli iyon farkı (Strong ion difference)
SpO ₂ :	Periferik oksijen saturasyonu
SPV:	Sistolik arteriyel kan basıncı varyasyonu
StO ₂ :	Doku oksijen saturasyonu
SV:	Atım hacmi
SVB:	Santral venöz basınç
SVV:	Atım volümü varyasyonu
SvO ₂ :	Karışık venöz oksijen saturasyonu
TVS:	Total vücut sıvısı
VO ₂ :	Oksijen tüketimi

ÖZET

Majör Ortopedik Cerrahi Yapılan Hastalarda İleri Hemodinamik Monitorizasyon Kullanılarak Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi Uygulaması

Amaç: Perioperatif dönemde hastaya verilen sıvı miktarı ile postoperatif morbidite arasında iyi bilinen bir ilişki vardır. Bu nedenle, anesteziistin hastanın sıvı durumunu değerlendirmesi ve uygun tedavileri uygulaması hayati öneme sahiptir. Volüm durumunu gösteren santral venöz basınç gibi konvansiyonel statik parametreler tek başına değerlendirildiğinde güvenilir olmadığından volüm durumunu öngördürebilecek klinik hikaye sorgulanarak dinamik göstergeler ile değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca yapılan volüm tedavisinin mikrodolaşım üzerine etkin olması ve doku oksijenasyonunun devamlılığının sağlanması gereklidir. Bu tür değerlendirmeler için Perioperatif Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi (PHYT) teknolojilerinin kullanımının klinik sonuçları iyileştirebileceği ve sağlık ekonomisi açısından fayda sağlayabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur.

Çalışmamızda; sıvı ve kan kayıplarının fazla olduğu majör ortopedik cerrahi yapılan hastalarda ileri hemodinamik monitorizasyon kullanarak, hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulamasının makrodolaşım üzerine etkilerini ve intraoperatif doku oksijenasyon monitörizasyonu (StO₂) ve arteriyel kandaki laktat değerleri takibiyle mikrodolaşım ve doku perfüzyonu üzerine etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif gözlemsel çalışmaya elektif majör ortopedik cerrahi geçirecek 18 yaş ve üstü, ASA I-III, yazılı ve sözlü onamı alınan 87 hasta dahil edildi. Hasta grupları elektronik olarak oluşturulan randomizasyon tablosuna göre standart sıvı tedavisi uygulanan kontrol grubu (Grup K, n:44) ve hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulanan grup (Grup HYT, n:43) olarak planlandı. Her grup için planlanan olgu sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı. Hastalara standart monitorizasyon ve genel anestezi indüksiyonundan sonra her iki gruba da bazal 4ml/kg/saat dengeli elektrolit solüsyonu verilmeye başlandı. Kontrol grubunda OAB'a göre, HYT grubunda arteriyel hat "Mostcare" cihazına bağlanarak SVV, SV ve Kİ'e göre sıvı ve vazopresör tedavisi verildi. Her iki grupta da hemoglobin<8g/dl veya hematokrit<%28 ve akut kan kaybı > %20 olduğunda ES replasmanı yapıldı. Her iki grupta da 250 cc 2 kez kristalloid bolustan sonra gerekirse 3. sıvı bolus 250 cc kolloid solüsyonu (%6 HES130) ile yapıldı. StO₂ izlemi elin tenar bölgesine sensör probu yapıştırılarak Inspectra StO₂ doku oksijenasyon monitörü ile yapıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, boy, kilo ortalamaları, ASA skorları (I-II-III) ve cinsiyet dağılımları arasında fark yoktur ($p>0,05$). Hastaların operasyon süreleri, postoperatif hastanede kalış süreleri, kanama, idrar çıkışı, verilen kristaloid, kolloid, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma miktarlarında, intraoperatif laktat, peroperatif kreatin düzeylerinde farklılık görülmedi. ($p>0,05$). Ölçüm peryotları: T0: monitörizasyon sonrası ilk ölçüm, T1: Entübasyon sonrası, T2: Cerrahi başlangıcı, T3: Cerrahi başlangıcından 1 saat sonrası, T4: cerrahinin bitimi olarak alındı. Kalp hızı ortalamaları T0-1-2'de HYT grubunda anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). T3-4'de fark bulunamadı ($p>0,05$) T0-1-2-3-4'de OAB'ler arasında fark yoktur ($p>0,05$). T0-1-2-4'de HYT'de StO_2 'ler daha düşüktür ($p<0,01$). T3'deki StO_2 'lerde fark yoktur ($p>0,05$). HYT grubunda T1-2-3-4 noktalarında SVV değerleri karşılaştırıldığında T1-T3 ve T3-T4 arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). T1'den T3'e anlamlı düşüş, T3'den T4'e anlamlı yükseliş bulunmaktadır. T1-2-3-4 noktalarında Kİ'ler arasında farklılık yoktur ($p>0,05$). Postoperatif komplikasyonlardan bulantı-kusma haricindeki komplikasyonlar arasında fark görülmedi ($p>0,05$). Bulantı kusma kontrol grubunda daha fazla görüldü ($p=0,043$).

Sonuç: Çalışmamız, dinamik hemodinamik monitorizasyon kullanılarak yönetilen sıvı tedavisinin mikrodolaşımın bir göstergesi olan laktat seviyeleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Ayrıca bu yöntemin postoperatif organ disfonksiyonları ve mortalite açısından geleneksel sıvı yönetimine üstünlüğü gösterilemedi. Bu konuda halen büyük olgu serili ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Majör ortopedik cerrahi, hedefe yönelik tedavi, mikrosirkülasyon, laktat, StO_2

ABSTRACT

Effects of Goal Directed Therapy by Using Advanced Haemodynamic Monitorization

Objective: There is a distinct liaison between postoperative morbidity and the amount of fluids given around perioperative period. For this reason anesthesiologist have to evaluate patient's volume status properly and give relevant therapy. Most of the conventional static markers for volume status are not reliable when used alone. Therefore clinical story must be questionized and dynamic indicators must be used to evaluate volume status fairly. Also volume therapy has to be effective on microcirculation and ensure the persistence of tissue oxygenation. Perioperative goal directed therapy (GDT) technologies are used for evaluating volume status and there are evidences that explaining GDT's effects on good clinical outcomes and health care economics. In our study we tried to investigate the effects of goal directed therapy on macrocirculation, microcirculation and tissue oxygenation by using advanced haemodynamic monitorization, tissue oxygen monitor (StO₂) and lactate levels at major orthopaedic surgery patients which are prone to loose too much fluid and blood.

Material and Method: In this prospective observational study 87 patients aged 18 and older with ASA I-III, who underwent informed written and verbal consent, scheduled for orthopedic surgery of lower extremity were enrolled. Patients were randomized into any group according to a table composed at electronic environment. All patients took general anesthesia with standard monitorization. In GDT(n=43) group arteriel line connected to the Mostcare device, goal directed therapy was regulated by using SVV, SV and CI. In control group(n=44) MAP was used to give fluid boluses. All patient took basal 4ml/kg/hour balanced crystalloid fluid infusion. When haemoglobin<8mg/dl, haematocrit<28 and acut blood volume loss>20 we gived erythrocyte suspension. After every second 250 cc crystalloid fluid bolus we gived 250 cc colloid fluid (6HES130) if third fluid bolus was necessary. All patients monitorized with StO₂. We ended the study when reached to the number of patients that we planned.

Findings: There was no statistically significant difference between age, height, weight, ASA scores, genders, operation times, length of stay hospital, bleeding, urine, colloidal and crystalloid infusion volume, transfusions of blood products, lactate and creatinine levels among groups ($p>0,05$). Mean heart rates at T0-1-2 were low significantly in GDT group ($p<0,05$) and no difference at T3-4 ($p>0,05$) (T0: first monitoring time in the operating room, T1: After the intubation, T2: Starting time of surgery, T3: After one hour from the starting time of surgery, T4: Finishing time of surgery). There was no difference among groups' MAP at T0-1-2-3-4 points ($p>0,05$). At T0-1-2-4 StO_2 mean levels lower in HYT group than control group ($p<0,01$). There was no difference among StO_2 mean levels at T3 ($p>0,05$). There is a significant decrease from T1 SVV to T3 SVV and significant increase from T3 SVV to T4 SVV ($p<0,05$). There was no difference between CI values at T1-2-3-4 ($p>0,05$). Except nausea and vomiting there was no difference among postoperative complications of groups ($p>0,05$). Nausea and vomiting was much more in the control group ($p=0,043$).

Conclusion: This study showed us giving fluid therapy by using advanced haemodynamic monitoring has no effect on lactate levels which is an indicator of microcirculation. Furthermore advantage of GDT over conventional fluid therapy couldn't be showed about mortality and postoperative organ dysfunction. In this regard, well designed large trials are required.

Key words: Major orthopedic surgery, goal directed therapy, microcirculation, StO_2 , lactate

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Perioperatif dönemde hastaya verilen sıvı miktarı ile post-operatif morbidite arasında iyi bilinen bir ilişki vardır [1]. Bu nedenlerle, anesteziistin hastanın sıvı durumunu değerlendirmesi ve uygun tedavileri uygulaması hayati öneme sahiptir. İntravenöz sıvılar uygulanırken, optimal dolaşım hacmini ve organ perfüzyonunu sağlamanın yararları ile interstisyel ödem ve sonuçta diğer komplikasyonlara yol açabilecek akciğer ödemi ve kalbin aşırı yüklenmesine neden olan aşırı sıvı uygulamasının riskleri dengelenmelidir.

Perioperatif Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisi (HYT) tekniklerinin kullanımı, büyük ve yüksek risk içeren ameliyatlarda hastanın hidrasyon durumunun daha yakından takip edilebilmesini ve kontrol altında tutulabilmesini sağlar. Kanıtlar, HYT tekniklerinin kullanımının hastalardaki klinik sonuçları iyileştirebileceği ve sağlık ekonomisi açısından fayda sağlayabileceğini göstermektedir [2].

Standart sıvı yönetimi çoğunlukla klinik değerlendirme, vital bulgular ve/veya SVB'nin izlemine dayanır. Ancak klinik çalışmalar, SVB ölçümünün sıvı yanıtının tahmin edilmesinde yeterli olmadığını [3] bunun yerine nabız basıncındaki değişimlerin ve sıvı yanıtına bağlı kalp debisindeki değişimlerin izlenmesinin daha etkin olabileceğini göstermiştir [4].

Anestezi pratiğinde volüm durumunu değerlendirmede ve sıvı tedavisini yönetmede sıklıkla kullanılan parametreler: kalp hızı, arteriyel kan basıncı, santral venöz basınç (SVB), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), idrar çıkışı, karışık venöz oksijen saturasyonu (SvO_2), santral venöz oksijen saturasyonu ($ScvO_2$) dur. Son zamanlar da dinamik parametreler ile takibin üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Hastalarda sıvı yanıtılığının değerlendirilmesinde Sistolik arteriyel kan basıncı varyasyonu (SPV), nabız basınç varyasyonu (PPV), atım volümü varyasyonu (SVV) ve TÖE kullanılması gündemdedir.

Sıvı tedavisi ile makrodolaşımın stabilizasyonu kadar mikrodolaşımın homojenizasyonu ve doku oksijenasyonunun devamlılığının sağlanması da önemlidir ve izlenmelidir. Arteriyel kanda laktat düzeylerinin takibi dışında kızılötesi oksimetri yöntemiyle doku oksijen saturasyonunun (StO_2) izlemi subklinik hipoperfüzyonun saptanmasına yardımcı olmaktadır.

Hemodinamik hedefe yönelik tedavi protokollerinde amaç: atım hacminin, Frank-Starling yasasında geçen plato değerine ulaşana kadar az miktardaki sıvı boluslarının (200-250 ml) verilmesi ile arttırılması, atım hacmi optimizasyonu sonrasında ise dokulara oksijen sunum indeksi hesaplanarak gerekirse tedaviye kalbin kontraktilitesini arttırmak amacıyla inotropik ajanlar eklenmesidir. Bu amaçla sıvı yanıtılığını gösteren dinamik SPV, PPV, SVV gibi izlem yöntemleri kullanılabilir.

Majör ortopedik cerrahi uygulanan hastaların çoğunda büyük miktarlarda sıvı ve kan kaybı olması nedeniyle masif sıvı ve kan ürünleri transfüzyonu gerekmektedir. Ayrıca, intravasküler ekstaravasküler kompartmanlar arasında artan sıvı geçişleri ve sistemik damar direncinde aşırı düşme organların perfüzyonunu etkileyebilmekte ve postoperatif komplikasyon riskini arttırmaktadır. Bu nedenle majör ortopedik cerrahide sıvı yönetimi kritik bir konudur.

Komplikasyon gelişme riski altındaki hastalarda, akım parametrelerinin (SV gibi) ve/veya sıvı yanıtının dinamik belirleyicilerinin (SVV gibi) ölçülmesine dayanan hemodinamik optimizasyon, postoperatif dönemde mortalite ve morbidite oranlarını düşürmektedir [5], [6].

Bu çalışmada; sıvı ve kan kayıplarının fazla olduğu majör ortopedik cerrahi yapılan hastalarda ileri hemodinamik monitorizasyon kullanılarak hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulamasının makrodolaşım üzerine etkilerini ve intraoperatif doku oksijenasyon monitörizasyonu (StO₂) ve arteriyel kandaki laktat değerleri takibiyle mikrodolaşım ve doku perfüzyonu üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sıvı Elektrolit Fizyolojisi

2.1.1. Vücut sıvı kompartmanları

Yaş, cinsiyet ve vücut kompozisyonuyla değişmekle birlikte ortalama bir yetişkinde vücut ağırlığının %60'ı sudur. Yağ dokusu diğer dokulara göre daha az su içerir. Total vücut sıvısı (TVS) zayıf kişilerde %75 iken şişmanlarda %45 olarak değişmektedir. Yetişkin erkek ve bayanlarda yağ doku oranının farklı olması nedeniyle total vücut sıvılarında farklıdır ancak bu fark yaşlanmayla beraber vücut yağ kitlesinin azalmasıyla beraber azalır. Yaşla beraber vücut kompozisyonundaki değişimlerden dolayı total vücut sıvıları büyük varyasyon göstermektedir (Tablo 1). Total vücut sıvısı anatomik ve fonksiyonel kompartmanlar olmak üzere intraselüler ve ekstraselüler iki majör kompartmana ayrılmıştır. Bu kompartmanların büyüklükleri ve değişken içerikleri Şekil 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo . Total vücut suyu ve ekstraselüler sıvısının (ESS) vücut ağırlığına oranının yaşa göre değişimi ile total kan volümü (TKV) oranları

YAŞ	TVS (%)	ESS (%)	TKV (%)
Neonatal	80	45	9
6 ay	70	35	
1 yaş	60	28	
5 yaş	65	25	8
Genç yetişkin(E)	60	22	7
Genç yetişkin(K)	50	20	7
Yaşlı	50	20	

Ekstraselüler sıvı intersitisyel, intravasküler ve transselüler olarak bölümlere ayrılmaktadır. İntersitisiyel sıvı; hücreler arasını kaplayan lenfatik sıvı ve proteinden fakir sıvıdır. İntravasküler kısım subglikokaliksteki bölümü de içeren plazmadır.

Tablo . İntraselüler ve ekstraselüler sıvı kompartmanlarının kompozisyonu (mOsm/L)

		Ekstraselüler	
	İntraselüler	İntravasküler	İntersitisiyel
Katyonlar			
Na ⁺	10	142	145
K ⁺	157	4	4
Ca ²⁺	0.5*	2.5	2.5
Mg ²⁺	20	0.8	0.7
Anyonlar			
Cl ⁻	10	103	117
HCO ₃ ⁻	7	25	27
HPO ₄ ²⁻ /H ₂ PO ₄ ⁻	11	2	2
SO ₄ ²⁻	1	0.5	0.5
Organik asitler		6	6
Protein	4	1.2	0.2

* Total intraselüler kalsiyum konsantrasyonları ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonları kadar yüksek olabilir; ancak bunun büyük kısmı sekestre veya tamponlanmıştır ve intraselüler iyonize kalsiyum konsantrasyonu ekstraselülerden yaklaşık 1000 kat daha düşüktür.

Transselüler sıvı; gastrointestinal kanallaki sıvılar, safra, idrar, serebrospinal sıvı, gözde aköz humor, eklem sıvıları, plevra, periton ve perikardial sıvıları kapsar. Transselüler sıvılar miktarı aktif hücresel transportla düzenlenen, epitelle çevrili boşluklar içinde bulunan, içerikleri oldukça değişken fonksiyonel önemli sıvılardır. Kemik ve dens bağ dokudaki su total vücut sıvısının önemli bir kısmını oluşturur ancak fonksiyonel ekstraselüler sıvının bir parçası sayılmaz. Çünkü diğer kompartmanlarla arasındaki su distrübisyon kinetikleri yavaştır. Bu nonfonksiyonel kompartman hariç tutulursa intraselüler sıvı ve fonksiyonel ekstraselüler sıvı arasındaki oran yaklaşık 2:1'dir (İSS %55 ESS %27.5).

2.1.2. Sıvı elektrolit hareketinin fizikokimyasal kanunları

Su ve solütlerin hareketi aşağıdaki başlıklarda bahsedilen çeşitli fizikokimyasal ve biyolojik süreçlerle yönetilir.

2.1.2.1. Difüzyon

Difüzyon çözeltideki çözünmüş parçacıkların yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru hareketidir. Dengelenme hızı difüzyon mesafesinin karesiyle

orantılıdır. Difüzyon ayrıca geçirgen membranlar boyunca Fick'in difüzyon kanununa göre olur:

$$J = -DA\Delta c/\Delta x$$

J difüzyonun net hızı, D difüzyon katsayısı, A difüzyon olacak kesit alanı ve $\Delta c/\Delta x$ konsantrasyon gradiyentini ifade etmektedir. Difüzyon ayrıca yüklü solütlerin elektriksel gradiyente göre hareket etmesiyle gerçekleşebilir.

2.1.2.2. Ozmotik

Saf su ve içinde solüt çözünmüş olan suyu ayıran membran yarı geçirgen olduğunda (suya geçirgen fakat solüte geçirgen değil) su molekülleri membran boyunca yüksek solüt konsantrasyonu olan bölgeye doğru hareket edecektir. Ozmotik basınç solvent moleküllerin hareketine direnmek için gerekli hidrostatik basınçtır. Bu bir sıvının temel koligatif özelliklerindendir. Ozmotik basınç solüsyondaki partiküllerin türünden çok sayısı ile alakalıdır. İdeal bir solüsyondaki ozmotik basınç sıcaklık ve volümden etkilenir:

$$P = nRT/V$$

P ozmotik basınç, n partikül sayısı, R gaz sabiti, T sıcaklık, V volüm.

Ancak vücut sıvıları ideal solüsyonlar değildir çünkü interiyonik reaksiyonlar osmotik etki oluşturacak serbest partiküllerin sayısını sınırlar. Plazmanın osmotik basıncı 5545 mm Hg'dır.

2.1.2.3. Ozmolalite

Ozmolalite 1 kg çözücünde bulunan partiküllerin mol sayısıdır (1 mol 6×10^{23} partikül). Ozmolalite farklı tip partiküller içeren solüsyonlarda 1 kg solventte bulunan ozmolaların sayısını ifade etmek için kullanılabilir. Normal vücut ozmolalitesi 285-290 mOsm/kg'dır ve suyun kompartmanlar arasında serbest hareketi nedeniyle intraselüler ve ekstraselüler aynı değerdedir. Serum ozmolalitesine en büyük katkıyı sodyum ve ilişkili anyonlar olan klor ve bikarbonat sağlar.

$$\text{Serum Ozmolalitesi} = [(2 \times \text{Na}) + (\text{glukoz}/18) + (\text{üre}/2.8)]$$

Na serum sodyum konsantrasyonunu (Meq/L), glukoz serum glukoz konsantrasyonunu (mg/dL) ve (2xNa) sodyum ve ilişkili anyonları olan klor ve bikarbonatı ifade etmektedir. Ozmolarite ise 1 litre solüsyondaki solütlerin ozmol sayısıdır. Ozmolalitenin aksine ozmolarite sıcaklığın volüm genişletici etkisinden dolayı sıcaklıktan etkilenebilir.

2.1.2.4. Tonisite

Bir çözeltinin, belirli bir yarı geçirgen membrandan etkin osmolalitesini ifade eder. Na^+ ve Cl^- hücre zarlarını serbestçe geçemez ve bundan dolayı membran boyunca bir osmotik kuvvet uygularlar, hücre zarını serbestçe geçmesinden dolayı üre ise bir osmotik etki oluşturmaz. Glikozda, insülin yardımıyla kolaylaştırılmış difüzyon ile hücrelere alınır ve bu nedenle osmotik etki oluşturmaz. Sıvıların hücre membranı boyunca in vivo dağılımını belirlemede tonisite büyük bir öneme sahiptir. Vücuttaki tonisite değişiklikleri hipotalamik ozmoreseptörler tarafından algılanır.

2.1.2.5. Onkotik basınç

Büyük molekül ağırlıklı parçacıklar olan proteinler (albümin, globulin ve fibrinojen) gibi kolloidlerce esas olarak oluşturulur ve toplam osmotik basıncın bir bileşenidir. Toplam plazma osmotik basıncının, 25-28 mmHg kadarı plazma onkotik basınca bağlıdır. Albümin, plazmada en fazla bulunan proteindir ve plazma onkotik basıncının %65-75 kadarını oluşturur.

2.1.3. Sıvı kompartman bariyerleri ve dağılım

Her sıvı kompartmanının volümü ve kompozisyonu kendisini komşu kompartmanlardan ayıran bariyerlere bağlıdır.

2.1.3.1. Hücre membranı

Hücre membranı ekstraselüler ve intraselüler kompartmanlarını birbirinden ayıran büyük hidrofilik moleküllere, serbest iyonlar gibi yüklü moleküllere geçirgen olmayan bir lipid bariyerdir. Belirli moleküllerin pasif difüzyonu haricinde solütler çeşitli yollarla membranları geçerler.

2.1.3.2. Taşıyıcı Proteinler

Primer Aktif Transport: Konsantrasyon gradientine karşı solüt transportu enerji gerektirir ve Na^+/K^+ -adenozin trifosfatazla olduğu gibi bir ATP hidroliziyle eşleşir. Su ve solüt yükü hareketi ve uyarılabilir dokularda impulsların iletimi gibi çok çeşitli biyolojik süreçlerin yürütülmesini sağlayan iyonik konsantrasyon gradientinin sağlandığı temel mekanizmada budur.

Sekonder Aktif Transport: Sekonder aktif transport tipik olarak Na^+ 'da olduğu gibi ATPazlarla konsantrasyon gradientine karşı taşınan bir solütün oluşturduğu konsantrasyon gradientini kullanır. Bu süreç solüt eğer konsantrasyon gradientine göre taşınıyorsa kotransport, konsantrasyon gradientine karşı yönde taşınıyorsa kountertransport olarak adlandırılır.

Solüt Kanalları: Solüt kanalları ATPazlardan ve transmembran difüzyondan daha hızlı bir geçiş sağlar. Örnek olarak plazma membranındaki voltaj kapılı Na^+ ile glukoz taşıyıcı GLUT1 sayesinde glukoz konsantrasyon gradientine göre taşınır ve buna kolaylaştırılmış difüzyon denir.

Endositoz ve Ekzositoz: Büyük proteinlerin ve polipeptidlerin hücre membranından geçişi endositoz ve ekzositozla olur.

2.1.3.3. Vasküler Endotel

Vasküler endotelin bariyer fonksiyonu perioperatif intravasküler volümü idame ettirmede önemlidir. Cerrahi travma tipik olarak cerrahi kan kayıplarıyla veya

inflamasyon ilişkili diğer doku kompartmanlarına geçmesiyle intravasküler volümde kayıba neden olur. Bu kayıpların üstesinden gelmek ve yeterli doku oksijen sunumunu sağlamak için verilen intravenöz sıvıların fizyolojik etkisi kapiller düzeyde sıvı yönetimiyle ilişkilidir. Deneysel fizyolojik model ve teknikler bu kısmı daha iyi anlamamızı sağlamıştır.

Tablo . Kapillerlerin sınıflandırılması

Kapiller tipi	Konum	Geniş porlar	Bazal membran	Glikokaliks tabaka	Fonksiyon
Kesintisiz	Kas, bağ doku, akciğer, sinir dokusu	Yok	Kesintisiz	Kesintisiz	İnterselüler yarıklardan sıvı filtrasyonu sağlanır. Hücre bileşkelerinden dolayı kesintiler olur. Kan beyin bariyerinde bu kesintiler daha küçük ve seyrek olup sadece yağda <u>çözünmeyen</u> moleküllere geçirgendir.
Pencereli	Endokrin, barsak mukozası, koroid pleksus, lenf nodları	Endotelde 6-12 nm diyaframla kaplı porlar	Kesintisiz	Kesintisiz	Pencereler intraselüler sıvının kapiller reabsorpsiyonunu sağlar
Pencereli	Glomerüller	65 nm endotelial porlar	Kesintisiz	Kesintili	Çok sayıda por glomerüllerden geniş volüm filtrasyonu sağlar. Etketif por genişliği podositlerce 6nm ye düşürülür ve proteinler filtre edilmez
Sinüzoidal	Karaciğer, dalak, kemik iliği	120 nm genişliğinde interselüler porlar	Kesintili	Hiyaluronik asitin endotelial alınımindan dolayı efektif bir tabaka yok	Geniş porlardan interstisyum ve plazma arasında makromolekül geçişi

Bulunduğu organın fonksiyonuna göre değişik yapıda kapiller yapılar mevcuttur (Tablo 3). En yaygın tip kesintisiz tip olup kesintisiz bazal membran ve aralıklı kavşaklarla bağlanmış tek sıra endotel hücreden ibarettir. Bu hücreler arası yarıklar transkapiller sıvı akışı için primer kanallardır. Endotelial hücrelerin intravasküler yüzü membrana bağlı proteoglikanlarla ilişkili sindekan1, hiyaluronik asit ve glipikan yapılarını içeren glikozaminoglikan ağı ve glikoproteinlerin birlikte oluşturduğu endotelial glikokaliks tabakası ile kaplıdır. Endotelial glikokaliks tabaka pencereleri ve hücreler arası yarıkları kaplayan 1µm'ye varan kalınlıkta bir yapıdır. Platelet ve lökosit adezyonunu önleyen fonksiyonlarına ek olarak endotel yarı geçirgen bir bariyerdir [7]. Su ve elektrolitler vasküler endotelial bariyer boyunca

endotelial glikokaliksten interselüler yarıklardan veya özelleşmiş kapillerdeki fenestralardan geçerler. Önceleri proteinlerin endotelial hücreler düzeyinden interstisiyel sıvıdan atıldığı düşünülürdü ancak şimdilerde glikokaliks tabakası düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Bu nedendir ki subglikokaliks tabaka proteinden fakir sıvı içermektedir. İnterstisiyel sıvıya yavaş protein transportu endotelial hücreler boyunca endositoz ve ekzositoz veya az sayıdaki geniş porlar yoluyla olur ve subglikokaliks tabakadan interstisiyel sıvı kompartmanlarına bir gradient oluşturulur. Subglikokaliks tabakanın volümü 700-1000 ml civarı olup intravasküler volümün bir parçasıdır ve plazmayla eşit elektrolit kompozisyonuyla plazmadan düşük protein konsantrasyonuna sahiptir. Plazmadan düşük konsantrasyonda protein içermesinin sebebi büyük moleküllerin hücreden dışarı atılımının glikokaliks düzeyinden yapılmasıdır.

Sıvıların kapiller membran boyunca hareketi ilk başlarda Starling yasası ile açıklandı ancak sonraları daha da geliştirildi. Arteriyoller kapillerin sonundaki hidrostatik basınç gradienti içeri doğru olan onkotik basınç gradientinden daha fazla olup suyun interstisiyel sıvıya net filtrasyonunu sağlar. Kapillerlere absorbe olamayan bu sıvı, lenfatiklerce interstisiyel alandan kaldırılır.

Güncel deneysel ve modelleme teknikleri glikokaliksin kapiller sıvı hareketindeki rolünü revize edilmiş Starling yasasıyla entegre ederek kapiller sıvı hareketi modelini yenilemiştir [8]:

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

J_v transkapiller akım, K_f filtrasyon katsayısı, P_c kapiller hidrostatik basınç, P_i interstisiyel hidrostatik basınç, σ refleksiyon katsayısı, π_c kapiller onkotik basınç, π_{sg} subglikokaliks onkotik basınçtır.

Kararlı durumda kapillerin venöz ucundan sıvı reabsorbsiyonu olmaz. Ancak ölçülen kapiller filtrasyon Starling yasasıyla tahmin edilenden daha azdır.

Subglikokaliks tabaka ile kapiller arasındaki kolloid onkotik basınç gradienti interstisiyel sıvı ile kapiller arasındakinden daha fazla kolloid onkotik basınç gradienti mevcuttur. Filtratın küçük bi kısmı lenfatiklerle dolaşıma döner. Plazma ile interstisiyel sıvı kolloid ozmotik basıncı gradienti değil plazma ile subglikokaliks tabaka arasındaki kolloid ozmotik basınç gradienti kapiller filtrasyonu etkiler. Albumin infüzyonu ve benzeri yöntemle kolloid ozmotik basınç yükseltildiğinde

kapiller filtrasyon artabilir ancak interstisyumdan plazmaya reabsorbsiyon olmaz. Kapiller basınç akut olarak çok fazla düştüğünde kapillere geçici olarak 500 ml kadar ototransfüzyon olabilir. Eğer düşük basınç devam ederse kapiller filtrasyon sıfıra yaklaşır ancak daha fazla reabsorbsiyon olmaz. Bu aşamada kolloidlerin verilmesi plazma volümünü genişletecektir, kristaloidlerin verilmesi hem plazma hem endotelial glikokaliks tabakayı genişleterek total intravasküler volümü etkileyecektir. Her iki durumdada kapiller basınçlar normale dönene kadar kapiller filtrasyon olmayacaktır. Normalin üzerinde kapiller basınçlarda, kolloid onkotik basınç farkı sürdürülür ve kapiller filtrasyon hidrostatik basınç farkıyla orantılıdır. Bu aşamada kolloid infüzyonu plazma kolloid onkotik basıncı sürdürecektir fakat kapiller basıncı daha da arttıracak ve kapiller filtrasyonu artıracaktır. Kristaloid infüzyonu da kapiller basıncı artıracak fakat plazma kolloid onkotik basıncı azaltarak kapiller filtrasyonu kolloidlerden daha fazla arttıracaktır [9].

Sıvı dağılımının revize endotelial glikokaliks modeli, kristaloid ve kolloidlerin intravasküler volüm etkilerinin önceden var olan kapiller basınçla alakalı olduğunu öne sürer ve bazı klinik sıvı araştırmalarındaki çelişkili sonuçları açıklamaya yardımcı olur.

2.1.3.4. Kristaloid ve kolloidlerin intravasküler volüm etkileri

İnfüze edilen kristaloidlerin dörtte bir ya da beşte birinin dolaşımda kalarak kapiller filtrasyon ile ekstraselüler kompartmanlara dağıldığı, kolloidlerin başlangıçta büyük oranda intravasküler alanda kaldığı düşünülürdü. Ancak sıvıların kan volümü üzerindeki etkilerini inceleyen pek çok çalışma kırmızı kan hücrelerinin dilüsyonu ve hematokritteki değişimlere dayanmakta ve kırmızı kan hücrelerinin dışında bulunduğu subglikokaliks tabaka volümünün etkisini hesaba katmamaktadır. Kolloidlerde subglikokaliks tabakanın dışında bulunur ve plazmada kalarak hematokriti dilüe eder. Kristaloidler başlangıçta plazma ve subglikokaliks tabakaya dağılır. Sonuç olarak kırmızı kan hücrelerini dilüsyon etkisi kolloidlerden düşüktür. Bu durum önceleri kristaloidlerin dolaşan kompartmanı terkederek interstisyel sıvıya girmesi şeklinde yorumlanırdı ancak infüze edilen kristaloidlerin bir kısmı subglikokaliks tabaka içerisinde kan volümünde kalır. Dahası kontekst duyarlılığı kristaloidlerin santral kompartmandan anestezi altındaki hastalarda daha yavaş klirensinden sorumludur [8]. Düşük kapiller basınç durumlarında resusitasyon için

izotonik kristaloidlerin volüm etkisinin izotonik kolloidlere benzer olmasını, 4:1 olarak düşünölen oranının aksine volüm etkisinin 1.5:1 oranında olmasını da açıklar [10][11][12].

Hipoalbuminemi yoğun bakım hastalarında hastalığın ciddiyeti ile alakalı iyi tanımlanmış bir markırdır. Ancak kapiller kolloid onkotik basıncı artırmak için dışarıdan verilen albumin ve diğer kolloidler periferik ya da pulmoner ödemi azaltmazlar, sepsite sonuçları iyileştirmezler. Çünkü albumin veya sentetik plazma ürünleri verilerek kapiller duvar boyunca kolloid onkotik basınç gradiyenti artırılırsa ödematöz dokulardan sıvı reabsorbsiyonunu sağlamaz. Albumin verildikten sonra interstisiyumdan intravasküler kompartmana bariz sıvı şiftlerini gösteren önceki çalışmalar albumin infüzyonu sonrası hematokritte düşmeyi baz almakta ancak subglikokaliks tabakadan plazma volümüne transfer olan sıvının hematokriti düşüreceğini hesaba katmamaktadır.

Sonunda endotelial glikokaliks tabakanın önemi degradasyonunun endotelial bariyer fonksiyonu önemli derecede bozduğı gösterilerek anlaşılmıştır [13]. Bir takım fizyolojik travmalar glikokaliks hasarına ve dökölmesine neden olarak sonrasında plazmada serbest heparin, kondroitin ve hyaluronik asit görölmesine yol açar. Bunlar natriüretik peptidler [14] (akut intravasküler volüm fazlalığında olduğunda salınan vs), hiperglisemi, cerrahi boyunca salınan inflamatuvar mediyatörler, travma, sepsis, CRP, bradikinin, tümör nekroz faktör olabilir [15]. Glikokaliks hasarıyla geniş porların sayısında artma, kapiller filtrasyonu destekleyen interstisiyel hidrostatik basınç azalmasıyla akciğer, kaslar ve gevşek bağ dokuları gibi kompliyan dokularda ödem artar. Bozulmuş glikokaliks fonksiyonu kapiller filtrasyonu artırır ve endotelial platelet agregasyonuna ve lökosit adezyonuna neden olur. Perioperatif sıvı yönetiminde glikokaliks bütönlüğünün idamesi bir terapötik hedef olarak ilgi görmektedir [16].

2.1.4. Sıvı dengesinin fizyolojik kontrolü

Sağlıklı insanlarda günlük su kaybının %60'ı idrar yoluyla olur, terleme ve hissedilmeyen kayıplar arttığında bu oran azalır. Perioperatif dönemde azalmış oral

sıvı alımı, barsak temizliğiyle artmış gastrointestinal kayıp, kan kayıpları ve intravenöz sıvı infüzyonlarına cevap olarak kardiyovasküler ve renal nöroendokrin mekanizmalar sıvı dengesinin idamesi için entegre olarak çalışırlar.

Total vücut suyu volümü sensörler, santral kontrol ve efektörlerden oluşan bir sistem tarafından kontrol edilir. Sensörler ekstraselüler sıvı tonisitesindeki değişikliklere cevap veren hipotalamik ozmoreseptörler, büyük venler ve sağ atriyumda bulunup santral venöz basıncı algılayan düşük basınç baroreseptörleri ve karotid sinüs ile aortik arktaki yüksek basınç baroreseptörleridir. Sonuncuları intravasküler volümdeki değişim arteriyel kan basıncını etkileyecek kadar ise önemlidir. Duyusal inputlar hipotalamusta birleştirilir ve efektör mekanizmalar tetiklenerek ya susama ile su alımı artırılır ya da antidiüretik hormon (ADH) sekresyonuyla idrar çıkışı module edilir. Susama ve ADH salınımı artmış plazma tonisitesi, hipovolemi, hipotansiyon ve anjiyotensin II tarafından tetiklenebilir. ADH salınımı ayrıca cerrahi veya travma ile veya belli ilaçlarla (barbitüratlar) tetiklenebilir. Su içme davranışı sadece susamaya bağlı değildir ancak susama normal su alımı yetersiz olduğunda yedek mekanizma olarak iş görür. ADH hipotalamusta üretilir ve posterior hipofizden salınır, renal toplayıcı tübüllerdeki ADH yokluğunda rölatif sugeçirmez olan esas hücrelere etki eder. ADH bu hücrelerin bazolateral membranındaki vasopressin 2 (V2) reseptörleriyle birleşerek siklik adenosin monofosfat (cAMP) aracılığıyla akuaporin 2 su kanallarının apikal membrana yerleşmelerini sağlar. Böylece su emilimi ozmotik gradiyentin aksi yönde olur ve düşük volümlü konsantre idrar oluşturulur.

İntravasküler volümdeki akut değişimler akut anormalliği düzeltmek için saatler dakikalar içinde bazı kompensatuar mekanizmaları devreye sokar. Hızlı kan kaybına karşı gelişen homeostatik süreç efektif kan volümü değişimini minimize etmeyi (venokonstrüksiyon ve venöz rezervuarların mobilizasyonu, interstisiyel sıvıdan plazmaya sınırlı miktarda ototransfüzyon, azalmış idrar çıkışı) ve kalp debisi ve arteriyel basıncın idamesini amaçlar (taşikardi, artmış inotropi ve vazokonstriksiyon). Akut değişim için sensör organlar düşük basınç ve yüksek basınç baroreseptörleri olup başlangıç değişimleri artmış sempatik aktivite ile olur. Renal vazokonstriksiyon filtrat volümünün azalmasına yol açar ve renin anjiyotensin aldosteron (RAA) aksını aktive eder. Renin jukstaglomeruler hücrelerden salınır ve

anjiyotensinojeni parçalayarak anjiyotensin I oluşmasını sağlar. Anjiyotensin I de hızlıca anjiyotensin II ye dönüştürülür. Böylece sempatik aktivite daha da indüklenir ve adrenal korteksten aldosteron salınımı ve hipotalamustan ADH salınımı olur. Sonuçta böbrekte su ve tuz retansiyonu artar, periferik vasküler rezistans artar ve kalp debisi artar. Devam eden kaybın olmadığı durumda, majör kan kayıplarına karşı geç cevaplar plazma volümünü 12-72 saat içinde restore eder, hepatik plazma protein sentezi artar ve kırmızı kan hücreleri düzeyleri eritropoez ile 4-8 hafta içinde toparlanır.

Diğer taraftan normovolemik sağlıklı bir yetişkine hızlı sıvı infüzyonu başlangıçta venöz, arteriyel basınçta ve kalp debisinde artışa yol açar. Ardından basınç reseptörleri aracılıklı venodilatasyon, venöz kan göllenmesi ve sistemik vasküler rezistansda azalmayı içeren hızla deveye giren birkaç mekanizma ile bu kardiyovasküler parametreler normale getirilmeye çalışılır. Doku düzeyinde azalmış perfüzyon basınçları olması halinde otoregülatör mekanizmalar sürekli kan akımını sağlamak için arteriyel vazokonstriksiyona yol açar. Daha sonra birçok mekanizma ile dolaşan volüm normale getirilmeye çalışılır. İnfüze edilen sıvıların bir kısmı özellikle verilen sıvı kolloid onkotik basıncı azaltan türden kapiller filtrasyonla kaybedilecektir. Düşük basınç baroreseptörlerinin stimülasyonu hipofizer ADH sekresyonunda azalmaya yol açarak diürece izin verir ve atriyal gerim reseptörleri atriyal natriüretik peptid salınımıyla natriürece yol açar. Plazma kolloid onkotik basınçtaki marjinal azalmadan kaynaklanan glomerulotübüler imbalans gibi diğer ADH bağımsız renal mekanizmalar glomerüler filtrasyon hızını (GFR) hızla yükseltir ve proksimal tübülden su ve tuz reabsorbsiyonunu azaltarak idrar volümünü artırır. Sonuçta artmış arteriyel kan basıncı fazla tuz ve suyun atılımını indükler (basınç diüresi ve basınç natriüresi). Bu basınç kontrol mekanizması normal kan volümünün uzun dönem idamesi için anahtar mekanizmadır. Bununla birlikte arteriyel kan basıncı akut hipervolemi sonrası kardiyovasküler reflekslerle yavaş bir şekilde restore edilir. 20 ml/kg dozunda izotonik NaCl solüsyonunun tamamen atılması birkaç günü bulabilir. Fazla su ve sodyumun atılımı pasif süreçler ve RAA aksının supresyonuna natriüretik peptid aktivitesinden daha bağımlıdır [17].

Guyton-Coleman modeli dolaşımın original bir örneğidir. Arteriyel kan basıncının uzun dönem kontrolünün matematik modellemesinin iyileştirilmesi

gerekliliğine rağmen kan volümü ve kan basıncının kronik kontrolünü açıklamada en çok kullanılan modeldir [18][19][20]. Sağlıklı insanlarda kan volümünde kısa dönemdeki varyasyonlar azdır ve kardiyavasküler sistem periferik rezistansın, vasküler kompliyansın, Starling eğrisinin bir ürünü olan arteriyel basınç ile kapalı bir sistemdir [21]. Kronik veya akut dönemde kan volümünde değişimler olduğunda öncede bahsedildiği gibi dolaşan volüm değişir ve kronik sıvı retansiyonu ya da dehidratasyonu önlemek için kazanılan ve kaybedilen volümün eşitliği sağlanmak zorundadır; böylece dolaşım açık bir sistem olarak davranır. Böbrekler daha çok basınç diüzezi ve natriüzezi ile bu eşitliği regüle eden primer organdır. Aslında kronik dönemde arteriyel basınç kalp debisi, vasküler kompliyans ve rezistansın bir ürünü olmaktan çok böbreklerin emilen su ve sodyumu atmasını sağlar. Güncel bir açıklama Guyton-Coleman modeli ile deneysel gözlemleri birleştirmiştir. Sağlıklı insanlarda basınç natriürez eğrisi rölatif düzdür ve dolaşım volümü ve kan basıncında uzun dönem yükselmeler olmaksızın su ve sodyumun fazlası atılır. Bir çok kronik hipertansiyon modelinde renal atılım mekanizması natriürez sadece çok daha yüksek kan basınçlarında olacak şekilde ayarlanmıştır ve aşırı ekzojen su ve tuz yüksek kan basınçlarıyla sonuçlanmaktadır [21].

2.1.5. Elektrolit Fizyolojisi

2.1.5.1. Sodyum Fizyolojisi

Sodyum dominant ekstraselüler katyondur ve ilişkili anyonları ile birlikte plazma ve interstisiyel sıvıdaki ozmotik aktif solütlerin neredeyse tamamını oluşturur. Total vücut sodyum içeriği yaklaşık 4000 mmol'dür ve bunun sadece %10'u intraselülerdir. İntraselüler ve ekstraselüler kompartmanlar arasındaki konsantrasyon gradiyenti (1:15) ATPazlarla sağlanır ve uyarılabilir hücrelerdeki aksiyon potansiyeli, membran potansiyeli için ve renal solüt yönetimi için hayati bir fonksiyondur.

Günlük sodyum gereksinimi doğumda 2-3 mEq/kg/gün olup yetişkinlerde 1-1.5 mEq/kg/gün'e kadar düşer. Sodyum ince barsak ve kolonda glukoz varlığında aldosteronun etkisiyle aktif olarak emilir. Kayıp majör olarak renal yolla olup az miktarda feçes, ter ve deri yoluyla atılır (10mEq/gün). Sodyum glomerüllerden serbestçe filtre edilir ve proksimal kıvrımlı tübüllerden %99.5'i reabsorbe edilir.

Sirkülasyonun kontrolünü sağlayan sistemlerle serum su alımının geniş varyasyonuna rağmen sodyum konsantrasyonları 138-142 mEq/l gibi dar bir aralıkta idame ettirilir. Bu sistemler: Hipotalamik ozmoreseptörlerle ADH salınımı, atriyal volüm algılama ile ANP salınımı, jukstaglomerüler aparatta renal arteriyoller baroreseptörler ve filtrattaki NaCl kontentinin algınması ile RAA aktivasyonudur.

Vücuttaki total sodyumun fazlasının atılımı başlıca basınç-volüm etkisi olmak üzere pasif mekanizmalarla olur. Uzun dönem fazla sodyum ve düşük potasyum tüketme günde 50 mmol'den az tuz tüketen popülasyonda görülmeyen hipertansiyona katkıda bulunur. Mekanizma renal tuz retansiyonu ve başlangıçta ekstraselüler volüm ekspansiyonunu (daha sonra basınç natriüresi ile azalır), endojen dijital benzeri faktör salınımını ve renal sodyum pompalarının uyarılarak renal sodyum retansiyonunu içerir. Düşük potasyum seviyeleri ve dijital benzeri faktörün kronik aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinde Na^+/K^+ ATPazları inhibe ederek intraselüler aşırı Na^+ ve azalmış potasyum içeriğine, düz kas kontraksiyonuna ve artmış periferik vasküler rezistansa neden olur.

2.1.5.2. Potasyum Fizyolojisi

Potasyum intraselüler dominant katyondur. Total vücut içeriği 4000 mmol olup %98'i intraselüler alanda özellikle kas, karaciğer ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur. İntraselüler sıvı ile ekstraselüler sıvı arasındaki potasyum oranı hücrel istirahat membran potansiyeli için hayati önem taşır. Günlük gereksinim yaş ve büyümeyi yansıtır ve yüksek metabolik hızlarda daha fazla K^+ ihtiyacı olur. Term infantlar için 2-3 mEq/kg/gün, yetişkinler için 1-1,5 mEq/kg/gün gereksinim olur. Erişkinlerde diyetle potasyum alımı yaklaşık 80 mEq/gün olup normalde bu miktarın yaklaşık 70 mEq'ı idrarla atılırken, geriye kalan 10 mEq'ı gastrointestinal yolla kaybedilir. Renal potasyum atılımı 5 mEq/L kadar az veya 100 mEq/L'den çok olabilir. Glomerüllerden filtre edilen potasyumun neredeyse tümü normalde proksimal tübüller ve henle lupundan tekrar absorbe edilir. İdrarla atılan potasyum distal tübüler sekresyonun sonucudur. Distal tübüllerdeki potasyum sekresyonu sodyumun aldosteron aracılı reabsorbsiyonuyla eşleşir.

Ekstraselüler potasyum konsantrasyonu hücre mebranı Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi ve plazma $[\text{K}^+]$ yla belirlenir [22]. Hücre mebranı Na^+/K^+ ATPaz

aktivitesi potasyumun hücreler arası dağılımını düzenler. Plazma potasyum ise idar potasyum atılımının en büyük belirleyicisidir.

Potasyumun kompartmanlar arasında kaymaları ekstraselüler pH değişiklikleri, dolaşımdaki insulin düzeyi, dolaşımdaki katekolamin aktivitesi, plazma ozmolalitesi ve muhtemelen hipotermiyi takiben olduğu bilinmektedir. İnsülin ve katekolaminler direk olarak $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz aktivitesini etkiler ve plazma $[\text{K}^+]$ 'unu azaltır.

İntraselüler sıvı asit yükünün %60'a kadarını tamponlayabildiğinden ekstraselüler hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler ekstraselüler $[\text{K}^+]$ 'u direkt olarak etkiler. Asidozda, ekstraselüler hidrojen iyonları, ekstraselüler potasyum iyonlarının yerini alarak hücrelere girer; potasyum iyonlarının hücre dışına hareketleri elektriksel dengeyi sağlar fakat ekstraselüler ve plazma $[\text{K}^+]$ 'unu artırır. Aksine alkaloz sırasında, hidrojen iyonlarının hücre dışına çıkmalarını dengelemek için potasyum iyonları hücre içine girer; sonuç olarak plazma $[\text{K}^+]$ 'u azalır. İlişki oldukça değişken olsada, genel olarak kabul edilmiş bir kural, arteriyel pH'da ortalama 0,1 ünite değişikliğe karşılık plazma potasyum konsantrasyon değişikliğinin yaklaşık olarak 0,6 mEq/L olduğudur.

2.1.5.3. Kalsiyum Fizyolojisi

Erişkinlerde kalsiyum alımı yaklaşık 600-800 mg/gün'dür. Kalsiyumun intestinal emilimi primer olarak proksimal ince barsakta ise de çok değişken olabilir. Kalsiyum intestinal sisteme sekrete de edilir; üstelik bu sekresyon sürekli ve emilimden bağımsızdır. Normalde günlük kalsiyum alımının %80'e varan kadarı feçesle kaybedilir.

Böbrekler kalsiyum atılımının çoğundan sorumludur. Renal kalsiyum atılımı ortalama 100mg/gün'dür, ancak 50 mg/gün kadar az veya 300 mg/gün'den daha fazla olabilir. Normal olarak filtre olabilen kalsiyumun %98'i geri emilir. Kalsiyumun geri emilimi proksimal tübül ve çıkan henle lupundaki sodyum geri emilimine paraleldir. Ancak distal tübüllerde sodyum geri emilimi aldosteron salgılanmasına bağlı iken, kalsiyum geri emilimi paratiroid hormon salgılanmasına bağlıdır. Paratiroid hormon düzeyinde artma distal tübül kalsiyum geri alımını artırır ve üriner kalsiyum atılımını azaltır.

Normal plazma kalsiyum konsantrasyonu 8.5-10.5 mg/dL'dir. Yaklaşık %50'si serbest iyonize yapıda, %40'ı protein bağlı (esas olarak albumin) ve %10'u sitrat ve amino asitler gibi anyonlarla birleşiktir. Serbest iyonize kalsiyum konsantrasyonu fizyolojik olarak en önemlisidir. Plazma $[Ca^{+2}]$ normalde 4.75-5.3 mg/dL 'dir. Plazma albümin konsantrasyonundaki değişiklikler total kalsiyum konsantrasyonlarını etkilerken iyonize kalsiyumu etkilemez: albuminin her 1 gr/dL azalması veya artması total plazma konsantrasyonunu yaklaşık 0.8-1 mg/dL azaltır veya artırır.

Plazma pH değişikliği, protein bağlanma derecesini ve dolayısıyla iyonize kalsiyum konsantrasyonunu direkt olarak etkiler. Plazma pH'sında her 0.1 ünite azalma iyonize kalsiyumu ortalama 0.16 mg/dL artırır ve her 0.1 ünite pH artışı aynı miktarda azalma yapar.

Kalsiyum normalde ekstraselüler sıvıya intestinal sistemden absorpsiyonla ya da kemikten resorpsiyonla girer; kemikteki kalsiyumun sadece %0.5-1'i ekstraselüler sıvı ile değişebilir. Bunun aksine kalsiyum ekstraselüler kompartmanı normalde kemiğe birikme, üriner atılma, intestinal sisteme sekresyon ve ter oluşumu ile terk eder. Ekstraselüler $[Ca^{+2}]$ üç hormonla regüle edilir: parathormon, vitamin D ve kalsitonin. Bu hormonlar primer olarak kemikte, distal renal tübüllerde ve ince barsakta etkilidir.

2.1.5.4. Magnezyum Fizyolojisi

Magnezyum birçok enzim yolağında kofaktör olarak fonksiyon gören önemli bir intraselüler katyondur. Total vücut magnezyum depolarının sadece %1-2'si ekstraselüler kompartmanda depolanır; %67'si kemiktedir ve geri kalan %31'i intraselülerdir.

Erişkinlerde magnezyum alımı ortalama 20-30 mEq/gün'dür. Bu miktarın sadece %30-40'ı, esas olarak ince barsakta emilir. Ortalama 6-12 mEq/gün arasındaki eliminasyonun primer yolu böbreklerdir. Böbreklerden magnezyum geri emilimi çok etkilidir. Süzülen magnezyumun %25'i proksimal tübüllerden geri emilirken, %50-60'ı henle lupundan geri emilir. Böbreklerde magnezyum geri emilimini arttırdığı bilinen faktörler hipomagnezemi, parathormon, hipokalsemi, ekstraselüler sıvı azlığı ve metabolik alkalozdur. Renal atılımı arttırdığı bilinen

faktörler hipermagnezemi, akut hacim genişlemesi, hiperaldosteronizm, hiperkalsemi, ketoasidoz, diüretikler, fosfat azlığı ve alkol alınmasıdır.

Plazma $[Mg^{+2}]$ 'u gastrointestinal sistem (emilim), kemik (depolama) ve böbrekler (atılım) arası etkileşim yoluyla, 1.7 ve 2.1 mEq/L arasında regüle edilir. Plazma magnezyumunun yaklaşık %50-60'ı serbesttir ve diffüze olabilir.

2.1.5.5. Fosfor Fizyolojisi

Fosfat önemli bir intraselüler anyondur. Varlığı hücre mebranları ve intraselüler organellerde fosfolipidler ve fosfoproteinlerin, protein sentezi ve üremesinde yer alan fosfonükleotidlerin ve enerji depolamasında kullanılan ATP'nin sentezi için gereklidir. Total vücut fosforunun sadece %0.1'i ekstraselüler sıvıdadır; %85'i kemikte ve %15'i hücre içindedir.

Erişkinlerde fosfor alınımları ortalama 800-1500 mg/gün'dür. Bu miktarın yaklaşık %80'i normalde proksimal ince barsakta emilir. Vitamin D fosforun intestinal emilimini artırır. Böbrekler fosfor atılımı ve total vücut fosfor içeriğinin regülasyonu için en önemli yoldur. Fosforun idrarla atılımı hem alınıma hem de plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Parathormon sekresyonu böbreklerden geri emilimi inhibe

olarak fosfolipid şeklindedir. İnorganik fosfor fraksiyonunun %80'i böbreklerde filtre edilebilir, %20'si ise proteine bağlıdır. İnorganik fosforun büyük kısmı 1:4 oranında $H_2PO_4^-$ ve HPO_4^{2-} şeklindedir. Genel olarak plazma fosforu elemental fosforun miligramları şeklinde ölçülür. Normal plazma fosfor konsantrasyonu erişkinlerde 2.5-4.5 mg/dL ve çocuklarda 6 mg/dL'dir.

2.1.5.6. Klor Fizyolojisi

Ekstraselüler sıvıda en çok bulunan ikinci elektrolit olan klor plazma ozmolalitesini sağlamada, elektriksel ve asit-baz nötrallitesini sağlamada önemli bir rol üstlenir. Normal plazma değerleri 97-107 mEq/L olup plazma ozmolalitesinin üçte birinden plazma negatif yükünün de yaklaşık üçte ikisinden sorumludur. Klor alınımları daha çok diyetle NaCl şeklinde olur ve gastrointestinal sistemden emilir. Mideye çok miktarda HCl şeklinde salınımı olur, ayrıca intestinal lümeninden de salınır. Hücrel klor sekresyonu gastrointestinal sekresyonları oluşturmak üzere ozmotik gradiyentine

karşı taşınan su ile sodyumun da paraselüler lümen içine hareketine neden olur. Cl^- atılımı primer olarak böbreklerde daha çok proksimal tübülden pasif geri emilim veya kotransport ile olur. Klor atılımının daha regüle kontrolü plazma asit-baz dengesinin etkisinde bikarbonatın klorla değişimi gibi mekanizmalarla distal nefrondaki interkale hücrelerde olur.

2.1.6. Asit baz bozuklukları ve sıvı tedavisi

İntravasküler sıvı tedavisi için klordan zengin sıvıların kullanılması ve asidozu düzeltmek için verilen sodyum bikarbonatla iyatrojenik asidoza sebep olunabilir. Özet olarak asit-baz dengesinin açıklaması üç yolla yapılabilir: Henderson-Hasselbach eşitliği, anyon gap ve Stewart'ın güçlü iyon modeli. Henderson-Hasselbach eşitliği HCO_3^- 'ı plazma pH'sının bağımsız bir bileşeni olarak ele alır. Anyon gap modeli Henderson-Hasselbach eşitliği ile bağıntılıdır çünkü plazma HCO_3^- değişimleri asit-baz dengesinin ana bileşenidir. Metabolik asidozun değişik sebeplerini ayırmak için basit bir yöntemdir ve plazmada en fazla bulunan katyonlar ve anyonların konsantrasyonları arasındaki fark olarak tanımlanır ($[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$). Normal anyon gap 4-11 mEq/L'dir ve bu fark ölçülemeyen anyonları temsil eder (PO_4^{3-} , sülfat ve anyonik proteinler). Aşırı organik asit varlığında (laktik asit veya ketoasit) ölçülemeyen anyonların birikimi, aşırı H^+ iyonları tamponlayan HCO_3^- 'ün azalmasıyla kompanse edilir ve anyon gapin artmasıyla sonuçlanır. Cl^- verildiği durumlarda HCO_3^- düşerse anyon gap normal kalacaktır [23].

Stewart's modeli farklı bir yaklaşımdır ve plazma pH'sının üç bağımsız değişkene bağımlı olduğunu ileri sürer ki bunlar:

1. PCO_2 (Plazma karbondioksit basıncı)
2. A_{tot} , uçucu olmayan tamponların total plazma konsantrasyonu (albumin, globulinler ve PO_4^{3-})
3. Güçlü iyon farkı (SID), plazma güçlü katyonları (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} ve Ca^{2+}) ile anyonları (Cl^- , laktat, sülfat ve diğerleri) arasındaki total yük farkıdır. Daha basitleştirilmiş bir yaklaşımda SID ($[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{laktat}])$) olarak tanımlanır. Normal plazma SID yaklaşık 42 mEq/L'dir ve SID'deki azalmalar plazma pH'sının düşmesine öncülük edecektir.

Stewart modelinin HCO_3^- 'ı bağımsız bir değişken olarak alması bir takım karışıklıklara sebep olur fakat sıvı tedavisinin neden olduğu asit-baz bozukluklarını açıklamada kullanılır [24][25].

Plazmadan daha yüksek konsantrasyonlarda Cl^- içeriği olan bir sıvı verilmesi (örneğin 30ml/kg/saat %0.9 salin) Cl^- içeriğinden dolayı metabolik asidoza sebep olacaktır [26]. Hiperkloremik asidoz HCO_3^- dilüsyonu ile baz defisitinin artmasıyla Henderson-Hasselbach yöntemiyle de açıklanabilir. Salinin SID'i sıfırdır dolayısıyla salin infüzyonu plazma SID'ini dilüe edecektir. Benzer değişim ringer laktat gibi sonradan metabolize olan anyonları içeren sıvılar verildiğinde görülmez. Ringer laktat in vitro elektronötral ve SID sıfır bir sıvı olmasına rağmen, karaciğer fonksiyonu sağlam insanlarda laktatın metabolizmasıyla efektif in vivo SID yaklaşık 29 mEq/L olur. Bu değer plazma SID'inden birazcık az olsada plazmada uçucu olmayan tamponların dilüsyonuyla asidoz yapacak kadar değildir.

Salin ilişkili hiperkloremik asidoz renal vazokonstriksiyona, azalmış glomerüler filtrasyon hızına, azalmış renin aktivitesine [27][28][29], azalmış renal kortikal perfüzyona [30], koagülopati ve gastrointestinal disfonksiyona neden olur [31]. Ancak hiperkloreminin yol açtığı asidozun önemli bir klinik morbidite nedeni olup olmadığı açık değildir. Salin ve dengeli elektrolit solüsyonlarını karşılaştıran bir meta-analizde salin grubunda postoperatif hiperkloremi ve asidozun olduğu ancak biyokimyasal anormalliğin bir ya da ikinci günde düzeldiği görülmüştür. Ancak çalışmalar yüksek riskli cerrahi grupları temsil etmemektedir [26].

2.2. Sıvıların Farmakolojisi

İntravenöz verdiğimiz sıvıların çok çeşitli fizyolojik etkileri olmakta ve peroperatif büyük volümlerde kullanmamız gerekebilmektedir. Bu yüzden spesifik endikasyonları, uyarıları, doz aralıkları ve yan etkileri olan ilaçlar olarak düşünülmelidir.

2.2.1. Kristaloidler

Kristaloidler su içinde elektrolit solüsyonlarıdır. Tonisitetlerine göre izotonik, hipotonik ya da hipertonic olarak sınıflandırılırlar. Plazmada da bulunan elektrolitlere ek olarak laktat ya da asetat gibi bir tampon da içerirlerse dengeli bir solüsyon elde edilir. Kristaloidler hem serbest su ve elektrolit replasmanı hem de volüm genişletici olarak kullanılabilir.

20 dakikalık kristaloid infüzyonu sonrasında intravasküler alanda %70'inin kaldığı 30 dakika sonra bu oranın %50'ye düştüğü düşünülmektedir [32]. Aynı volüm genişletici etki için kristaloidlerle tedavi hastalar daha fazla pozitif sıvı dengesinde kalır. Normovolemik hastalara kristaloidler infüze edildiğinde akciğerler, barsak ve yumuşak dokular gibi kompliant dokularda ödem meydana gelir. Klinik önemi henüz bilinmesede büyük volümlerde kristaloid infüzyonu antikoagülan faktörleri dilüe ederek hiperkoagülasyon durumuna neden olur [33].

2.2.1.1. Salin solüsyonları

%0,9 NaCl solüsyonu yaygın olarak kullanılmakta olup ozmolalitesi plazmadan biraz yüksektir. Ekstraselüler sıvı ekspansiyonu dengeli kristaloid solüsyonlarından daha fazladır. Salin infüzyonu hiperkloremik metabolik asidoza ve renal perfüzyonun azalmasına sebep olabilir. Sağlıklı gönüllülerde 50 ml/kg salin infüzyonu abdominal rahatsızlık, bulantı ve kusmaya neden olmuştur [34]. Bu yan etkilerden dolayı peroperatif salin infüzyonu kısıtlanmalıdır. Zorunlu endikasyonları: Serebral ödem gibi serum sodyum konsantrasyonunun yükselmesinden fayda görülecek durumlar ile gastrik çıkım obstrüksiyonundaki gibi total vücut Na^+ ve Cl^- deplesyonu olduğu durumlarıdır. Ancak %0,9 NaCl akut ciddi hiponatreminin tedavisi için uygun değildir çünkü böyle bir durumda plazma Na^+ düzeylerine etkisi minimum olacaktır. Hipertonik salin solüsyonları (%1.8, %3 ve %7.5 NaCl) hipoozmolar hiponatreminin düzeltilmesinde ve artmış intrakraniyal basınç durumlarında kullanılmaktadır.

2.2.1.2. Dengeli elektrolit solüsyonları

Sudaki elektrolit çözeltisi laktat, glukonat veya asetat gibi bir organik stabil anyonik tampon eklenerek dengelenebilir. Osmolalite 265 mOsm/kg kadardır ve plazma

osmolalitesinden biraz düşüktür, bu nedenle de hipotoniktir. Bu solüsyonların sıvı kompartmanlarına dağılımları diğer kristalloidler gibidir.

2.2.1.3. Dekstroz solüsyonları

Saf su içerisine dekstroz veya dekstroz ile birlikte elektrolit eklenmesi ile elde edilir (%5 Dekstroz, %5 dekstroz %0.45 NaCl, %5 dekstroz ringer laktat). Perioperatif serbest su kaynağı ve metabolik substrat olarak kullanılabilir.

2.2.2. Kolloidler

Kolloidler insan plazma türevleri (örn. insan albümin, taze donmuş plazma) veya yarı sentetik (örn. dekstranlar, jelatinler ve hidroksetil nişasta) olarak gruplandırılabilirler. Serum fizyolojik ya da dengeli kristalloid gibi bir sıvı içinde dağılmış büyük moleküller veya ultramikroskopik parçacıklar olarak tanımlanmaktadır. Yarı-sentetik kolloidlerin (jelatinler, hidroksetil nişasta), albümin çözeltisinin aksine molekül boyutları farklıdır (polidispers). Albumin çözeltisi %95 uniform albümin molekülleri (monodispers) içerir. 70 kDa'dan büyük kolloid moleküller ise endotel glikokaliksinden geçemez, subglikokaliks tabakasının dışında tutulur ve başlangıçtaki dağılım volümü olan plazmada kalır. Elektrolit solüsyonların aksine, kolloidlerin onkotik basınçlarının yüksek olması, düşük kapiler hidrostatik basınçta transkapiller filtrasyonu en aza indirir. Bu özelliklerinden dolayı intravasküler plazma hacim genişletici özelliği önem kazanmaktadır. Ancak, normal ya da aşırı yüksek kapiller basınçlarda, hidrostatik basınç artışından dolayı transkapiller filtrasyon artabilir. Ayrıca, inflamasyon veya diğer stres durumlarında bariyer olarak endotelial glikokaliksin bozulması halinde kapiller filtrasyonla, küçük kolloid moleküllerin böbrekten filtrasyonu veya metabolize olarak dolaşımdan uzaklaştırılması ile kolloidler intravasküler alandan çıkabilir. Yararlı etkilerine rağmen fazla verildiğinde (40-60 g/L) bağışıklık, pıhtılaşma ve böbrek fonksiyonları üzerine istenmeyen etkiler olabilir. Bu toksisiteyi sınırlamak amacıyla uygun dozlarda verilmelidirler.

2.2.2.1. Plazma ve plazma deriveleri

Plazma bileşenleri (örn. albümin solüsyonları, taze donmuş plazma, kriyopresipitat) tam kan ya da plazmanın santrifüjü ile hazırlanan biyolojik ürünlerdir. Plazmanın santrifüjü sırasında plazma fraksiyonlarına ayrılır (örn, albümin, pıhtılaşma proteini konsantreleri). İnfektif ajanlar elimine edilerek hazırlanır ancak Creutzfeldt-Jakob hastalığı ajanının teorik olarak bulaş riski devam etmektedir.

2.2.2.2. Jelatinler

Sığır kollajeni hidrolizi derivelerine üre ya da süksinil bağlanarak modifikasyonları elde edilir. Benzer molekül ağırlıklarına sahiptirler. Daha çok renal filtrasyonla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. İnfüzyonlarının ardından 60 dakika sonra daha büyük molekül ağırlıklı kolloidler gibi %50'sinin halen dolaşımda olduğu saptanmıştır [35]. U.S. FDA onayı yoktur ve anafilaksi oluşturma potansiyeli vardır. Diğer semisentetik kolloidlere göre hemostaz üzerine etkileri daha azdır.

2.2.2.3. Hidroksietil nişastalar

Hetastarch'ın (HES) konsantrasyon, molekül ağırlık, nişasta substitusyonun derecesine (molar bazda) ve C2 ve C6 pozisyonları arasında hidroksilasyon oranına göre hazırlanmış birçok formülasyonu vardır. Bu nedenle bazı ülkelerde %6-10 arasında konsantrasyonlarda, 200-670 arasında molekül ağırlığı ve 0.4-0.7 arasında molar substitusyon derecesi olan geniş çeşitlilikte formülasyonları vardır. 2'ye karşı C6 substitusyon oranı ne kadar büyükse plazmada o kadar uzun kalır. Nişasta molekülleri bitkilerden türetilir. Küçük nişasta molekülleri böbreklerden atılır, oysa büyük moleküller önce amilaz tarafından parçalanmalıdır. Hetastarch bir plazma genişletici olarak çok etkin olup jelatinlerle benzerdir ve albümininden daha ucuzdur. Dahası hetastarch antijenik değildir ve anaflaktoid reaksiyonlar nadirdir. Erişkinlerde, koagülasyon incelemeleri ve kanama zamanı eski, büyük molekül ağırlıklı formülasyonların 1 L'ye kadar infüzyonlarından genellikle pek fazla etkilenmez. Yeni, daha düşük molekül ağırlıklı formülasyonlar büyük hacimlerde güvenle verilebilir.

2.3. Klinik Sıvı Yönetimi

2.3.1. Perioperatif dönemde patofizyolojik sıvı değişimleri

Cerrahi travma çeşitli nörohumoral ve inflamatuvar değişikliklere neden olur. Vücudun sıvı ve elektrolit dağılımı bu stres yanıtına göre değişebilir. Cerrahi strese karşı oluşan yanıt uygun büyüklük ve sürede olursa yararlı bir süreç olabilir; ancak abartılı veya uzun süreli olması durumunda ya da sınırlı fizyolojik rezervleri olan hastalarda patolojik hale gelebilir. Ameliyat süresince verilecek olan sıvıların hastanın sıvı ve elektrolit ihtiyacı, bu sıvıların vücutta dağılımları ve oluşan bu cerrahi stres gözönüne alınarak verilmelidir.

Hastalarda cerrahi öncesi sıvı ve elektrolit dengesi bozuklukları bulunabilir. Kalp, böbrek ve karaciğer disfonksiyonları Na^+ distrübisyonunu bozarak ekstraselüler sıvı üzerinde olumsuz etkiler yapar. Oligürik son dönem böbrek hastalığı olanlarda cerrahi öncesi diyaliz zamanlaması kritik öneme sahiptir. Hastaların kronik diüretik tedavisi de elektrolit bozukluklarına neden olabilir. Hipertansif hastalarda göreceli bir hipovolemi durumu mevcuttur ve bu durum intraoperatif hipotansiyona yol açabilir. Sıvı dengesi üzerindeki etkileri majör olarak değerlendirilmese de ameliyat öncesi açlık da göz önüne alınmalıdır. Modern perioperatif uygulamalarda elektif cerrahiden 2 saat öncesine kadar berrak oral sıvı alımı kısıtlanmamaktadır [36]. Ancak, ameliyat öncesi yapılan mekanik bağırsak hazırlığı gastrointestinal kanaldan 1,5 - 1,7 kg kadar miktarda bir sıvı kaybına neden olabilir ve zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır [37][38]. Bu sıvı kaybına bağlı etkileri önlemek için 1-2 L potasyum eklenmiş kristalloid verilir. Kanama, GİS kayıpları, inflamasyon ilişkili damar dışına sızma, ödem, asit, plevral efüzyon gibi üçüncü boşluğa kayıplar olduğunda hasta daha ciddi sıvı elektrolit dengesizliği ile karşımıza gelebilir. İleus veya pankreatit gibi bozukluklar interstisyel ödem ve inflamasyon ile volüm kaybına neden olabilir. Ciddi kanaması olan hipovolemik hastalarda volüm replasmanından önce cerrahi kanama kontrolü gerekebilir.

İntravasküler volüm dağılımı değişiklikleri, kanama, inflamasyon ilişkili redistribüsyon, idrar çıkışı ve cerrahi strese yanıt gibi birçok faktör intraoperatif sıvı dengesini etkiler.

Anestezik olarak uygulanan ajanlar venöz ve arteriyel vazodilatasyona neden olarak kalbin ön ve ardyükünü azaltabilir. Bu azalma, nöroaksiyel bloğa bağlı sempatik blokajla şiddetlenebilir ve ayrıca anestezik ilaçların negatif inotrop etkisi ile kalp debisi de düşebilir. Ayrıca anestezie bağlı otoregülatör yanıtlar da baskılanır. Sonuç olarak anestezieyle mikrosirkulatuvar disfonksiyonlar doku oksijen sunum ve gereksinimi arasındaki dengeyi bozabilir.

Cerrahi sırasında meydana gelen kanama miktarı ve süresi klinik bulguları belirler. Hızla meydana gelen çok miktardaki kanama sonrası hemodinamik kompensatuvar yanıt yetersiz kalabilir ve intravasküler volümde ciddi azalmalar görülebilir.

Cerrahi alandan, mukozalardan buharlaşmayla kayıp söz konusudur, ancak miktarını tahmin etmek zordur. Fakat majör laparatomik cerrahide bile 1 mL/kg/ saat gibi düşük bir rakam saptanmıştır [39].

Minör cerrahilerde de olmasına rağmen majör cerrahi sonrası önemli bir inflamatuvar yanıt oluşur ve buna bağlı oluşan sitokinler nedeniyle, sıvı damar dışına çıkarak intravasküler hacmi azaltır. Bu özellikle postoperatif dönemde belirgin hale gelir.

Perioperatif dönemde idrar miktarını belirleyen birçok faktör vardır. ADH sekresyon artışı ve pozitif basınçlı ventilasyona bağlı intratorasik basınç artışının venöz dönüşü azaltması idrar üretimini baskılayabilir. Azalan venöz dönüş kalp debisini azaltır. Kalp debisini azalması ile idrar miktarı azalır. Ayrıca sempatik aktivasyon ve ANP supresyonu gibi nörohumoral yanıtlar da idrar miktarını azaltır. Sonuç olarak, intraoperatif idrar çıkışını belirleyen birçok faktör vardır ve intravenöz verilen sıvı miktarı ile ilişkisi sınırlıdır [40].

Majör cerrahi sırasında stres yanıtın erken fazı tetiklenir. İntraoperatif mutlak veya göreceli hipovolemi kompensatuvar yanıtları harekete geçirir ve kan akımını periferden hayati organlara doğru yönlendirilir. Aynı zamanda doku travması inflamatuvar ve immun yanıtları da başlatır ve bu süreç postoperatif dönemde de devam eder. İnflamatuvar yanıtla oluşan hipotansiyon, doku hipoperfüzyonunu artırır.

Hastalar preoperatif ve intraoperatif faktörlerin bir sonucu olarak postoperatif döneme de ciddi intravasküler volüm ve sıvı kompartman dağılım dengesizlikleriyle

girebilirler. Cerrahi tarafından indüklenen stres yanıtı postoperatif sıvı dengesini de etkilemeye devam edebilir.

2.3.2. Perioperatif sıvı dengesinin değerlendirilmesi ve tedavisi

Günümüzde sıvı tedavisinde ilke; doku perfüzyonunu korumak, yeterli O₂ sunumunu sağlamak, normal elektrolit konsantrasyonunu korumak ve normoglisemiye sağlamaktır. Perioperatif sıvı tedavisi, etiyolojilerinin, tanı yöntemlerinin ve tedavilerinin farklılığı nedeni ile preoperatif, intraoperatif ve postoperatif sıvı uygulamaları olarak değerlendirilmektedir.

Kalp debisini ve dolayısıyla doku oksijen sunumunu etkileyen ana etken intravasküler volümdür ve yeterli doku perfüzyonunun merkezindedir. Perioperatif sıvı tedavisinde intravasküler volüm durumunun değerlendirilmesi önemli ve komplike bir konudur. Volüm durumunu gösteren pek çok konvansiyonel markır tek başına değerlendirildiğinde güvenilir olmamakla birlikte anormal volüm durumunu öngördürebilecek klinik hikaye sorgulanarak sık klinik değerlendirmeler yapılmalıdır. Aşık bir hipovolemi durumu taşikardi, azalmış nabız basıncı, hipotansiyon, artmış kapiller geridolum zamanı ile prezente olur ancak perioperatif dönemde bu gibi fizyolojik varyasyonların çok başka sebepleri de olabilir. Ayrıca %25'e kadar olan kan kayıpları sağlıklı insanlarda belirgin hemodinamik değişikliklere neden olmaz [41]. Yeterli uç organ perfüzyonunun değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir ölçüm olan idrar çıkışı normal dolaşım volümünde dahi ADH ve RAA aktivasyonundan dolayı postop dönemde azalabilir. Daha invaziv intravasküler ölçüm metodlarının da kısıtlılıkları mevcuttur. SVB santral venöz volümün bir ölçütü olarak kullanılır ancak venöz komplianstan etkilenir. Venokonstrükte durumlarda vasküler volüm azalmış olmasına rağmen SVB değerleri normal ya da yüksek olarak ölçülebilir. Dahası sağ kalp ve sol kalp dolum basınçları arasındaki ilişki kardiyopulmoner patolojik süreçler varlığında güvenilir değildir. SVB değerlerinin zaman içindeki değişim trendi yararlı olabilir, çünkü statik SVB değerleri sıvı yanıtılığını değerlendirmek için düşük prediktif değere sahiptir [42]. Strok volüm ve kardiyak debi birçok yöntemle ölçülebilir ve perioperatif sıvı yönetiminde sıkça kullanılmaktadır. Doku perfüzyonu alternatif olarak laktat konsantrasyon düzeyi kullanılarak ve global oksijen sunumu ve kullanımı arasındaki

dengeyi gösteren miks venöz oksijen saturasyonu ile değerlendirilebilir. Barsak gibi okült hipovolemi durumlarında perfüzyonu bozulan organlar için organ düzeyinde perfüzyonu değerlendiren teknikler kullanılabilir. Bu teknikler near-infrared spektroskopi [43], mikrodializ [44], gastrointestinal karbondioksit ve pH ölçümleridir. Sonucusu olan gastrik tonometri tekniği yetersiz barsak perfüzyonu ile hiperkarbi ve asidoz arasındaki tekniği kullanır [45]. Bu yöntem laktatla, strok volüm veya diğer kardiyovasküler parametrelerle belirlenemeyecek ancak buna rağmen mortaliteyi arttırabilecek miktardaki hipovolemiyi tespit eder [46]. Bazı çalışmalardaki ümit verici sonuçlara rağmen bu yöntemlerin hiçbirisi perioperatif hemodinamik tedavi rutininde değildir.

Yetersiz ve aşırı intravasküler volüm durumlarının her ikisinin de advers fizyolojik etkileri olduğu için perioperatif sıvı yönetiminde bu iki durum arasındaki dengeyi sağlamak ana hedeftir. Ciddi hipovolemi barsak perfüzyonu üzerine etkileri ve koruyucu nörohümorale refleksleri stimüle etmesiyle cerrahiye stres yanıtın inflamutuar ve antidiüretik etkilerini daha da şiddetlendirebilir. Daha ciddi hipovolemi önyükü, kalp debisini ve böylelikle oksijen sunumunu azaltır. Sonuçta metabolik gereksinimi karşılamayacak düzeyde yetersiz oksijen sunumu olabilir, oksijen ekstraksiyon oranı artar (miks venöz oksijen saturasyonu azalır) ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sürdürülemez duruma gelirse anaerobik ATP üretimi olur. Bu durum kardiyak debi, bozulmuş mikrovasküler kan akımı ve hücresel oksijen kullanımında yetersiz kompensatuar yükselmeler olursa daha da ağırlaşabilir. Laktat anaerobik metabolizmanın yan ürünüdür ve birikerek metabolik asidozla sonuçlanır. Perfüzyon daha da kötüleştiğinde normal hücresel fonksiyonları sürdürmek için yeterli ATP üretimi olmaz ve hücre ölümüyle organ disfonksiyonları meydana gelir. Yetersiz global oksijen sunumu bir çok postoperatif morbidite ve yükselmiş mortalite ile ilişkilidir. Organ düzeyinde ise flepler barsak anastomozları gibi cerrahi olarak manipüle edilen bölgeler yetersiz lokal perfüzyon olduğunda iyileşme gecikir ve başarısızlıkla sonuçlanabilir.

Hipervoleminin de advers etkileri mevcuttur ve perioperatif dönemde sıklıkla iyatrojenik bir problemdir. Kapiller hidrostatik basınç normal ya da yüksek olduğunda kristalloid veya kolloid verilmesi interstisyuma kapiller sıvı filtrasyonuna neden olur. Eğer bu kapiller filtrasyon miktarı lenfatiklerden dolaşıma dönüş

kapasitesini aşarsa barsak, akciğer, kaslar gibi kompliant dokularda ödeme neden olur. Bu etki inflamasyon veya glikokaliks hasarıyla endotelial bariyer fonksiyonu bozulursa daha fazla söz konusu olur. Postoperatif ADH sekresyonunun ve böbreklerden fazla tuzun yetersiz eliminasyonunun sonucu olarak aşırı sodyum ve su yükünün düzeltilmesi yavaş bir süreçtir. Klinik olarak belirgin ödemin postoperatif gastrointestinal disfonksiyonda payı vardır. Aşırı intravasküler sıvının diğer potansiyel etkileri azalmış doku oksijenasyonu, bozulmuş iyileşme, pulmoner enfeksiyona zemin hazırlayan pulmoner ödem ve artmış miyokardiyal iş yüküdür. Hiperkoagulabilite veya hipokoagulabilite, hiperkloremik asidoz veya renal disfonksiyon gibi yan etkiler sıvıların verilen miktarıyla ilişkilidir. Erken perioperatif dönemde pozitif sıvı dengesi ve ağırlık artışı postoperatif morbiditeyi artırır [47] [48].

Perioperatif dönemin her bir evresi için hangi tip sıvıdan ne kadar ihtiyaç olduğuna karar verilmelidir. Maalesef bu sorunlara sağlam kanıtlara dayalı cevaplar yoktur. Ayrıca sıvı ve elektrolit gereksinimleri kişiler arasında oldukça değişkenlik gösteren dinamik süreçlerdir. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif fazlarda kilo, komorbidite ve cerrahinin büyüklüğü yapılacağı alan gibi faktörlere göre değişen farklı sıvı gereksinimleri kaydedilmiştir. Dahası, sıvı tedavisi hedefleri cerrahinin ciddiyetine ve morbiditeyle ilişkisine göre değişir. Düşük riskli minör cerrahilerde sıvı stratejileri bulantı kusma gibi minör morbiditelerin insidansını etkilerken[49] majör cerrahilerde postoperatif morbidite, postoperatif hastanede kalış süresi ve olasılıkla postoperatif mortaliteyi etkiler[50][51]. Major cerrahilerde sıvı tedavisinin amaçları: Hücrel oksijen sunumunu sağlamak için yeterli dolaşım volümünü desteklemek ve hipoperfüzyonun hücrel fonksiyonlar için olumsuz etkilerini, inflamasyonu ve nörohümorale cevapları, sıvı tedavisinin iyatrojenik yan etkilerini önlemektir. Bu manipülasyonlar sadece dolaşım volümüne değil ayrıca kardiyak debi ve vasküler rezistansa da yöneliktir.

Verilecek sıvı miktarı iki yolla tahmin edilebilir: Hastanın kilosuna, cerrahinin fazına, olası kayıplara ve kişinin fizyolojik değişkenlerinin direkt ölçümlerine göre ya da hedefe yönelik tedavi olarak adlandırılan ve kişinin fizyolojik değişkenlerinin belirli hedef değerlerinde tutulması için yeterli miktarlarda sıvı verilerek yapılmasıdır.

Perioperatif sıvı tedavisinde geleneksel yaklaşımlar açlık süresi boyunca, vücut boşlukları açıldığında ve kan kayıplarındaki gibi aşırı kayıp dönemlerinde sıvı gereksinimi tahmin için kullanılan hesaplama yöntemlerine dayanır (örneğin “4-2-1” hesabı) [52]. Verilecek sıvı volümleri sıvıların kompartmanlar arasındaki varsayılan hareketine göredir örneğin kristaloidlerin ekstrasvasküler kompartmana hareketleri dolayısıyla kan kayıplarını replase etmek için 3:1 oranında verilirler. Ancak şimdilerde bu yaklaşımın fizyolojik temellerinin çoğu sorgulanır durumda [16].

Tablo . İdame sıvı gereksiniminin tahmini

Ağırlık	Hız
İlk 10 kg için	4 ml/kg/saat
Daha sonraki 10-20 kg için	2 ml/kg/saat ekle
20 kg’ın üzerindeki her kg için	1 ml/kg/saat eke

Perioperatif dönemde kilogram başına 12-18 ml/saat’ten 5-7 ml/saat’e kadar değişen dozlarda sıvı tedavisi majör cerrahide hastanın yararınadır. Ancak “restriktif/konservatif”, “standart/liberal” gibi değişen tanımlar ve değişken sıvı tipleri (kristaloid/kolloid) ile çalışılması bu yöntemi güçleştirmektedir. Bu farklılıklara rağmen genel bir yaklaşım; kilogram başına mililitre protokolüne dayanan ve fizyolojik bir hedef noktasından ziyade klinik değerlendirmeye dayanan yöntemle perioperatif dönemde 3500-5000 ml kadar bir sıvının çabucak verilmesi daha az sıvı verildiğindeki aksine artmış postoperatif morbidite ile ilişkilidir [47].

2.3.3. Hedefe yönelik tedavi

HYT kardiyak debi ve global oksijen sunumu ile ilişkili fizyolojik değişkenler hedeflenerek sıvı, inotrop, vazopresör, gerektiğinde eritrosit replasmanı ile bu değişkenleri doku perfüzyonu ve klinik sonuçları iyileştirecek seviyelere doğru manipüle etmektir. Bu yaklaşım volüm durumunun objektif değerlendirmesi yapılmadan sıvı vermekten çok sıvı tedavisiyle tanımlanan fizyolojik değerleri hedefleyen sürekli dinamik bir süreçtir. HYT, yüksek riskli cerrahilerden sonra sağ kalanların perioperatif dönemde global oksijen sunumunun ve kullanımının arttığı gözleminde yola çıkılarak hem yoğun bakımda hem perioperatif dönemde

kullanılma girmiştir [53]. Daha sonraki çalışmalarla majör cerrahiye alınan hastalarda bu hedef değerlere ulaşmak için hemodinamik manipölasyonlar yapılmıştır (kardiyak indeks $> 4.5\text{L/dk/m}$, oksijen sunumu indeksi (DO_2I) $>600\text{ mL/dk/m}$, O_2 tüketim indeksi (VO_2I) $>170\text{ mL/dk/m}$) [54]. HYT'nin fizyolojik hedeflerini ölçmek için değişik araçlar kullanılmıştır ve giderek daha noninvaziv olmaktadır. Pek çok perioperatif HYT'nin kanıtları pulmoner arter kateter ve özofageal dopler monitörünün ölçümlerine dayandırılmaktadır. Kullanılan diğer ölçümler arteriyel kan basıncı ve dalga formu analizleri, torasik biyoepedans, SVB, ekokardiyografi, laktat, SvO_2 veya ScvO_2 'dir. Güncel meta-analizler HYT yöntemlerinin potansiyel yararlarını ortaya çıkarmıştır. Bir Cochrane sistematik derlemesine göre 28 günlük mortalitenin de HYT ile azaldığı ortaya konmuştur [51]. Her ne kadar HYT'nin birtakım yararları ortaya konulmuşsa da çok merkezli çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gereken konular vardır. Birçok HYT çalışmasında kolloid bolusları kullanılmıştır, bunların birbirine üstünlüğü ya da yerine kristaloid kullanılmasıyla ilgili net sonuçlar yoktur. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), ortopedik cerrahilerde rejyonel anestezi kullanımının artması, laparoskopik girişimlerin artması gibi değişen güncel anestezi yaklaşımlarıyla çalışmalarda kontrol gruplarında da mortalite azalmış olup HYT'nin yararlarının güncel anestezi pratiğiyle tekrar değerlendirilmesi gerekir. Belirli cerrahi gruplarında yetersiz sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar olup bu nedenle sonuçlar tüm cerrahi gruplarına genellenememektedir.

Pulmoner arter kateteri santral dolaşıma erişim sağlayarak sağ ve sol kalp dolum basınçları, miks ve santral venöz saturasyon ölçümleri, kalp debisi, DO_2 ve VO_2 'yi değerlendirmemizi sağlayan altın standart yöntem olarak düşünülürdü. Kardiyak indeksi ve DO_2 'yi artırmayı hedefleyen önceki çalışmalarda kullanılmış ancak kateter ilişkili morbidite, kullanımı için tecrübe gerektirmesi ve daha az invaziv araçların varlığı nedeniyle kullanımı azalmıştır.

Özofageal dopler monitörü (EDM) desendan aortadan kan velositesini ölçer ve tahmini aortik kesit alanını entegre ederek atım volümünü hesaplar. Diğer ölçümleri ventriküler kontraktilitenin göstergesi olarak kabul edilen pik velosite ve sistolik aortik kan akımının kalp hızına göre düzeltilmiş hali olan düzeltilmiş akım zamanıdır (FTc). Sistemik vasküler rezistans arttığında, atım volümü azaldığında ya

da her iki durumda FTc azalabilir ($<330\text{ms}$). SVB ve OAB ile SVR hesaplanabilir ve düşük FTc'nin yetersiz önyüke veya fazla artyüke bağlı olduğu değerlendirilebilir. Pozitif basınçlı ventilasyonda atım volümündeki değişiklikler (SVV) güncel EDM modellerle ölçülebilmektedir. Perioperatif HYT çalışmaları öncelikle sıvı boluslarıyla atım volümü ve FTc'da artışları hedeflemektedir. EDM rehberliğinde birçok HYT algoritmi çalışılmıştır. Bazı algoritmalar atım volümü ve FTc'ı birleştirirken, atım volümü daha fazla artmayınca dek sıvı bolusları yaparak Starling eğrisinde pik noktaya ulaşmaya çalışan daha basit algoritmalar da vardır [55].

Torasik biyoempedans ile göğüs duvarı üzerine yerleştirilen düşük voltajlı elektrotlar kullanarak, göğüs kafesi boyunca elektrik empedansı (yani bir elektrik akımına karşı bir direnç) ölçülür. Göğüs boşluğundaki sıvı içeriği ne kadar yüksek olursa, emilim değeri düşer, çünkü sıvı elektrik geçirgenliğini artırır. Kalp sistol ve diyastol döngüsü boyunca göğüs boşluğundaki kan hacmi değişir ve bu değişim elektriksel olarak ölçülebilir. Bu veriler kalp debisini belirlemek için kullanılabilir. Aritmi, akciğer patolojileri, ödem, göğüs duvarı patolojileri gibi durumlarda güvenilirliği sınırlıdır.

SVB ölçümü yıllardır yaygın bir şekilde sıvı yönetiminde kullanılmaktadır. SVB, torasik vena kavanın sağ atriya girişindeki kan basıncını tanımlamaktadır. SVB sağ ventrikül dolumunun önemli bir belirleyicisi olan sağ atriya basıncına çok yakındır. Bu nedenle SVB'nin sağ ventrikül önceki yükünün iyi bir göstergesi olduğu varsayılmıştır. Ayrıca, sağ ventrikül atım hacmi sol ventrikül dolumunu belirlediği için, SVB'nin sol ventrikül önceki yükünün dolaylı bir ölçütü olduğu varsayılmaktadır. Ancak, kritik hastalarda venöz tonus, intratorasik basınç ve sağ ventrikül kompliyansı ve geometrisi değişiklikleri nedeniyle SVB ve sağ ventrikül diyastol sonu hacim arasında kötü bir ilişki vardır. Dahası, sağ ventrikül diyastol sonu hacmi, hastaların Frank-Starling eğrisindeki pozisyonunu ve dolayısıyla önyükleme rezervini yansıtmayabilir. Önceki yük, en iyi sol ventrikül diyastol sonu hacmi ("left ventricular end-diastolic volume"; LVEDV) olarak tanımlanır. Frank-Starling prensibine göre optimum önceki yüke ulaşınca kadar önceki yük arttıkça sol ventrikül atım hacmi de artar ve bu noktadan sonra atım hacmi nispeten sabit kalır (Şekil 2). Frank-Starling eğrisinin düz kısmına yakın sol ventrikül fonksiyonu maksimum düzeye ulaştığından sonrasında uygulanan sıvı yükü kalp debisi üzerinde

çok az etkiye sahiptir ve yalnızca doku ödemi ve doku hipoksisinin artmasına neden olur. Normal fizyolojik koşullarda, her iki ventrikül Frank-Starling eğrisinin yükselen kısmında çalışır. Kritik hastalığı olan bir hastanın Frank-Starling eğrisindeki konumu, değişen sol ventrikül kompliyansı ve fonksiyonunun bir sonucu olarak, yalnızca LVEDV ile tahmin edilemez. Bu nedenle kritik hastalarda, yalnızca hastaların önceki yükünün belirlenmesinin yanı sıra sıvı tedavisine yanıt verme oranını (yani hastanın sıvı yüklemeye atım hacmini veya kalp debisini artırıp arttırmayacağını) belirlemek önemlidir. Yapılan çalışmalar ve sistematik incelemelerin sonuçları, SVB ve dolaşımdaki kan hacmi arasında hiçbir ilişki bulunmadığını, SVB'nin sol ve sağ ventriküler önceki yükün kötü bir göstergesi olduğunu ve SVB'nin sıvı yanıtını öngörmediğini göstermektedir [56].

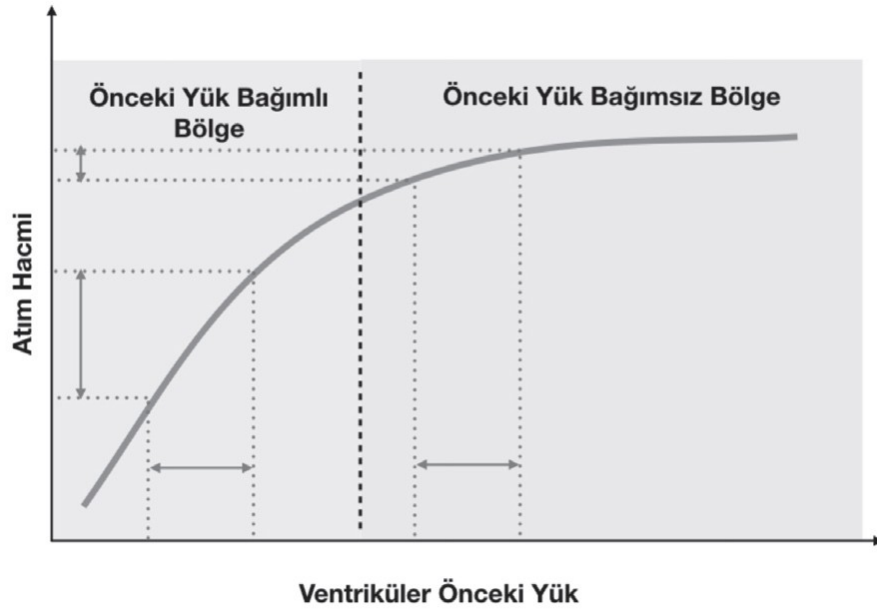
Yükselmiş kan laktat konsantrasyonlarının düşmesi başarılı resüsitasyonun bir markırı olarak kullanılmaktadır. Pek çok çalışmada terapötik hedef olarak kullanılmıştır [57]. Genel olarak 2mmol/L üzerindeki kan laktat seviyeleri hiperlaktatemi, 4mmol/L'nin üzerindeki seviyeler olarak laktik asidoz olarak ifade edilir. Laktik asidozun sebepleri bozulmuş doku oksijenasyonu ile birlikte olan Tip A ve belirgin sistemik oksijenasyon bozukluğu olmayan Tip B olarak ikiye ayrılır. Tip B ise toksinlerle hücrel metabolizmanın bozulmasıyla olur. Hastanede yatan hastalarda metabolik asidozun en sık sebebi laktik asidozdur. Çoğunlukla bozulmuş doku oksijenasyonu ile birlikte (Tip A) artmış anaerobik metabolizma laktat üretiminin artmasından sorumludur.

Kızılötesi oksimetri (Near infrared spektroskopi, NIRS) yöntemiyle doku oksijen saturasyonunun (StO_2) izlemi mikrosirkülasyonu, oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengeyi doku düzeyinde göstermek için kullanılan bir hemodinamik monitördür. Transkutanöz olarak NIRS ile StO_2 ölçümü piyasada mevcut bir kaç cihazla dokunun belirli dalga boylarındaki absorbası ölçülerek yapılmaktadır. Ölçümler oksihemoglobinle deoksihemoglobinin ışık absorbans spektrumlarının farklı olmasına dayanmaktadır. NIRS yöntemiyle dokudaki pulsatil sinyal komponentinden ziyade arteriyol, venül ve kapillerdeki dolaşım ölçümlenir (%70 venöz, %30 arteriyel). Ölçümler çevrenin ısısı, hastanın vücut sıcaklığı, yaşı, doku ödemi, vasküler hastalıklar ve vasküler tonusu etkileyen ilaçlardan etkilenebilmektedir. StO_2 için henüz kesin bir alt sınır belirtmemiştir ve vasküler

oklüzyon testi gibi dinamik iskemik testlerle doku hipoperfüzyonunu öngörü değeri artırılabilir [58].

Yetersiz doku oksijen sunumu artmış O_2 ekstraksiyonu ve miks veya santral venöz oksijen desatürasyonuna neden olur. Düşük $ScvO_2$ yüksek riskli cerrahiler sonrasında kötü sonuçlarla ilişkilidir [59], buna rağmen yalnızca bir majör nonkardiyak cerrahi çalışmada hedef olarak alınmıştır [60].

Pulse contour analiz (PCA) teknolojileri: Arteriyel basınç dalgasının sistolik bölümünün atım hacmi ile ilişkisine dayanılarak geliştirilen monitorizasyon teknolojilerini içerir. Bu, arteriyel nabız basıncının ve nabız dalga konturunun öncelikle sol ventrikül atım hacmi ve arteriyel empedans tarafından belirlendiği teorisinden türemiştir. Bu teknolojiyi kullanan monitör üreticileri, kalibrasyon ihtiyacı olmadan kalp debisini tahmin etmek için arteriyel dalga formu ile atım hacmi arasında yukarıda belirtilen ilişkiyi kullanmaktadır. Dolayısıyla, bu cihazların özel arteriyel kateter veya santral venöz kanülasyona gereksinimi yoktur. Ancak bu monitörlerden doğru sonuçların elde edilebilmesi arteriyel dalga formunun iyi kalitede olmasına bağlıdır. Aritmi ve ciddi aortik kapak hastalıkları bu ölçümleri çok etkiler [61].



Şekil . Önceki yük ve atım hacmi arasındaki ilişki (Frank-Starling prensibi)

FloTrac/Vigileo/EV1000 sistemleri (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA); atım hacmi, arteriyel kompliyans ve tonusu düzeltmek için arteriyel dalga karakteristiklerine ve demografik değişkenlere dayalı bir faktör ile çarpılan ortalama arter basıncının standart sapmasını ölçerek oranlanır.

LiDCOrapid (LiDCO, Cambridge, UK); LiDCO sisteminin çalışma mekanizması, nabız basıncı (pulse pressure) yerine nabız gücü (pulse power) analizi kullanmaktadır. Bu nedenle arteriyel basınç dalga formu özelliklerinden nominal atım hacmini hesaplamak için PulseCO algoritmasını uygular. Ayrıca, nominal atım hacmini kalibre etmek için demografik verilerden oluşan bir normogram da içerir.

ProAQT/PulsioFlex (Pulsion/Maquet, Rastatt, Germany); kalibrasyona gerek kalmadan arteriyel basınç eğrisi altında kalan alan ve atım hacmi arasındaki ilişkiyi göz önüne alarak PiCCO-PCA teknolojisinden türetilen bir algoritmayı içerir. Ayrıca, periferik direnci dâhil etmek için arteriyel dalga formu özelliklerini analiz eder ve damar kompliyansını belirlemek için bir demografik veri tabanı kullanır.

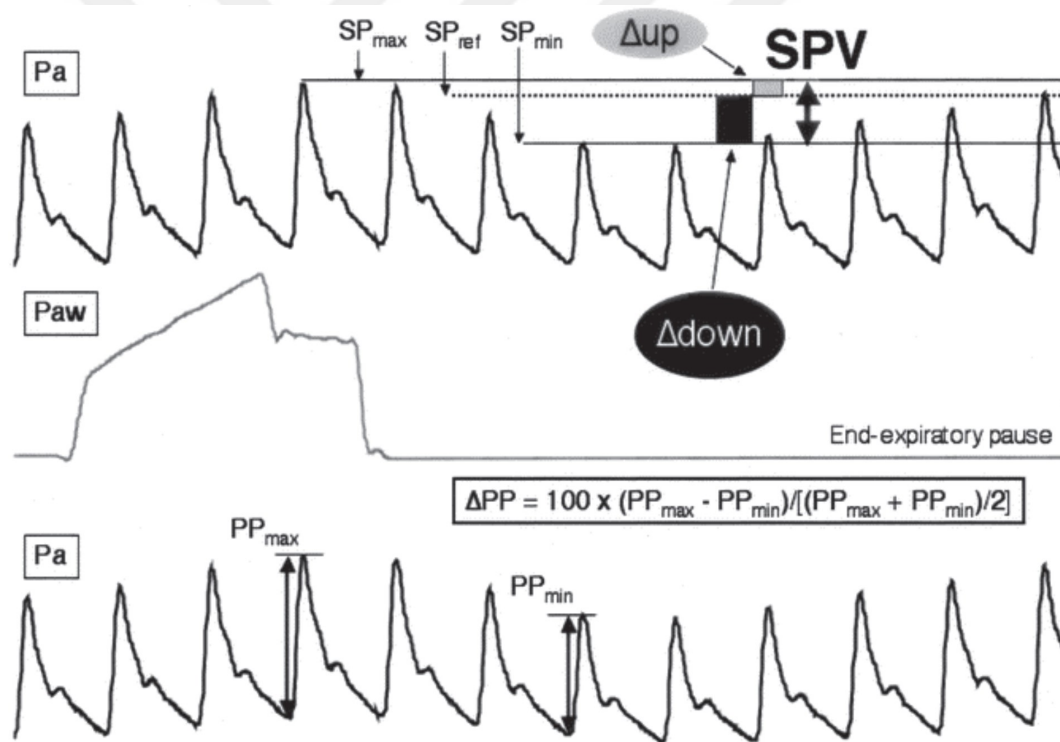
MostCare (Vygon, Vytech, Padua, Italy); basınç kayıt analitik metod (Pressure Recording Analytical Method; PRAM) teknolojisi kullanılarak sol ventrikül ejeksiyonunun kuvveti, pulsatil kan akımına karşı koyan arteriyel empedansı, arteriyel kompliyans ve periferik küçük damar direnci dâhil olmak üzere bir dizi fiziksel değişken kullanarak kalp debisini hesaplar. PRAM'ı diğer PCA teknolojilerinden ayıran şey, PRAM'ın basınç eğrisi morfolojisi ile kan akımı arasındaki ilişkinin altında yatan fiziksel kuvvetlerin pulsatil ve sürekli katkılarını hesaba katmasıdır.

2.3.4. Atım hacmi - solunum etkileşimi

Spontan solunum yapan normal bir insanda, inspirasyon sırasında kan basıncı düşer, ancak sistolik tepe basıncının düşüşü 5 mmHg'yi aşmaz. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, intratorasik basıncın döngüsel değişimi, hastanın kalbinin Frank-Starling eğrisindeki konumunu belirlemek için yararlı hemodinamik etkiler üretir. Pozitif basınçlı ventilasyon esnasında, inspirasyon da intratorasik basıncın

artması, sağ ventrikülün (RV) önceki yükünü azaltır. Aynı zamanda, RV sonrası yük, transpulmoner basıncın inspiryumdaki artışına bağlı olarak artar. Ayrıca, bu değişiklikler RV atım volümünde düşüşten sorumludur. İki ila üç kalp atışından sonra RV ejeksiyonunun azalması sol ventrikül (LV) dolumunun azalmasına yol açar. Dolayısıyla, LV önceki yükün azalması LV atım volümünde de bir düşüşe neden olabilir. Ekspiratuar faz sırasında bu değişim minimum düzeydedir. SV'deki solunumsal değişikliklerin büyüklüğü, her 2 ventrikülün volüm durumuna ve önceki yük bağımlılığına bağlıdır. Hipovolemi durumunda SV'in bu döngüsel artış ve azalması daha belirgindir.

2.3.5. Sistolik basınç ve nabız basıncının solunum ile değişimi



Şekil . Mekanik ventilasyon sırasında arter basıncındaki solunum değişikliklerinin analitik olarak tanımlanması. İnspirasyon sırasında sistolik basınç ve nabız basıncı (sistolik - diyastolik basınç) azami (sırasıyla, SPmax ve PPmax) ve ekspirasyon süresi boyunca birkaç kalp atımından sonra minimumdur (sırasıyla, SPmin ve PPmin).Sistolik basınç değişimi (SPV), SPmax ve SPmin arasındaki farktır. Bir ekspiratuvar durma sırasındaki 1 referans sistolik basıncın (SPref) değerlendirilmesi, sistolik basıncın inspiratuvar yükselmesi (Δ up) ve ekspiratuvar azalma (Δ down) arasında ayırım yapılmasını sağlar [62]. Pa=Arteryel basınç; Paw=Peak havayolu basıncı

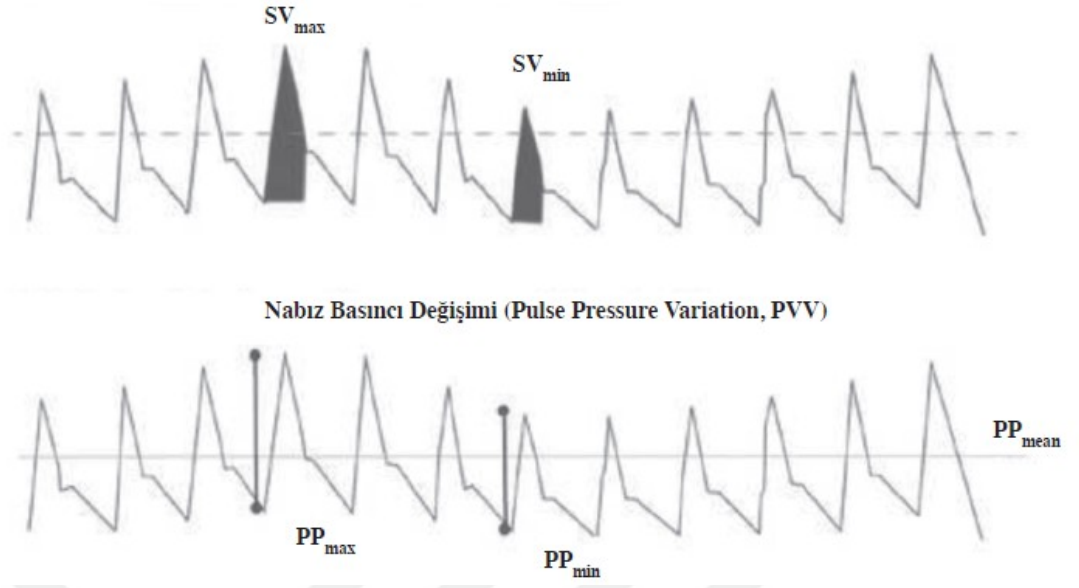


Arteriyal nabız basıncı (sistolik ve önceki diyastolik basınç arasındaki fark), atım volümüyle doğru ve arteriyal kompliance ile ters orantılıdır. Dolayısıyla, belirli bir arteriyal kompliance'da nabız basıncının amplitüdü doğrudan sol ventrikül atım hacmi ile uyumludur. Bu bağlamda, sol ventrikül atım hacmindeki solunumsal değişim, nabız basıncındaki solunum değişiminin ana belirleyicisidir. Sistolik basınç, nabız basıncına göre atım hacmiyle daha az ilişkilidir. Çünkü, sistolik basınç yalnızca atım hacmi ve arteriyal kompliance'a değil aynı zamanda doğrudan diyastolik basınca da bağlıdır.

2.3.6. Sıvı yönetiminde SVV ve PPV

Günümüzde, bazı hemodinamik monitörler, AV'nü sürekli olarak hesaplayarak SVV ve nabız basıncı değişimi PPV gibi dinamik parametreler sağlayabilmektedir. Periferik nabız basıncı değişimi sol ventrikül atım hacmindeki değişimle ilişkilidir. Son yıllarda yapılan birçok çalışma SVV ve PPV'nin sıvı yanıtının öngörülmesinde kullanılabileceğini göstermiştir. %13 ve üzeri PPV değerinin sıvı yanıtın öngörmede %94 hassasiyette ve %96 seçicilikte olduğunu ortaya koymuşlardır. [63]. Yapılan meta-analizler de mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastaların sıvı yanıtlılığını öngörmede PPV'nin %88 duyarlılık ve %89 seçiciliği olduğu bulundu [64]. Karaciğer nakli yapılan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, çeşitli hemodinamik parametrelerin sıvı yanıtını oranlama yeteneğini gösteren en iyi eşik değerleri SVV için %10, PPV için ise %12 olduğu bulunmuştur [65].

Tüm bu dinamik parametrelerin çeşitli sınırlamaları vardır. Birincisi, hastalar spontan solunum çabaları olmadan mekanik olarak havalandırılmalı ve tidal hacim, önceki yük değişimini gösterebilmek için yeterli olmalıdır. Genellikle 8 ml/kg'ın üzerindeki tidal volümler dinamik parametrelerin yorumlanması için gereklidir ve bu durum akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tanısı alan hastalarda olduğu gibi koruyucu akciğer ventilasyonunda kullanımlarını engeller. Ayrıca, kalp hızı / solunum sayısı oranı 3.6'ya eşit veya daha düşük olduğunda PPV hafifçe düşmüştür [66]. Bu eşik değerin üzerinde PPV ve SVV sıvı yanıtlılığını öngörmede yetersiz kalmaktadır. Sağ ventrikül yetmezliği, artmış sol ventrikül dolum basıncı ve aritmi gibi kardiyak patolojiler bu dinamik parametrelerin kullanımını sınırlamaktadır.



Şekil . Atım Hacmi Değişimi (“Stroke Volüme Variation” $SVV = 100 \times (SV_{max} - SV_{min})/SV_{mean}$) ve Nabız Basıncı Değişimi (“Pulse Pressure Variation” PPV)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Yazılı Onay Alınması

Bu çalışma 03.03.2017 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.2017.214 sayılı raporu ile onaylanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan ameliyat öncesi yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır. Tüm majör ortopedik cerrahi girişimleri deneyimli ortopedi uzmanları tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Haziran 2017 ve Nisan 2018 tarihleri arasında genel anestezi altında, planlı majör ortopedik cerrahi uygulanan 18 yaş ve üzeri ASA 1-2-3, 87 hasta bu prospektif gözlemsel çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastalar elektronik olarak oluşturulan randomizasyon tablosuna göre iki gruba ayrıldı. Standart sıvı tedavisi uygulanan kontrol grubu (Grup K, n:44) ve hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulanan grup (Grup HYT, n:43) olarak iki grup planlandı. Her grup için planlanan olgu sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı.

Hastaların anesteziyoloji polikliniğinde görevli doktorlar tarafından öyküleri, fizik muayeneleri ve laboratuvar bulgularını içeren rutin anestezi öncesi değerlendirilmesi yapılarak genel anestezi hakkında bilgilendirildiler. Hastalardan ameliyat öncesi yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alındı.

Acil vakalar, 18 yaş altı, hamile, ciddi kapak hastalığı olanlar, kardiyak aritmiler, sol ventrikül EF<40 olanlar ve sağ kalp yetmezliği olanlar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, karaciğer hastalığı ve böbrek yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Anestezi Yönetimi

Operasyon odasına alındıktan sonra tüm olgulara rutin elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitörizasyonu uygulandı ve bazal değerler kaydedildi. Tüm olgulara rutin; el sırtı veya antekübital fossa venlerinden 18-20 G kanül ile damar yolu açıldı. Tüm hastalara invaziv kan basıncı monitorizasyonu için Allen testi sonrasında cilt antisepsisi ve %2 lidokain ile lokal anestezi uygulanarak radial arter kanülasyonu yapıldı ve arteriyal kan gazı örnekleri alındı. Örnekler Radiometer ABL800 Flex (Radiometer, Copenhagen, Denmark) kangazı analiz cihazında çalışıldı, Olguların arteriyal kan gazı tetkiklerindeki serum Laktat değerleri kaydedildi.

Genel anestezi indüksiyonu için tüm hastalar 3 dakika %80 oksijen ile preoksijenize edilmiştir. Anestezi standart dozlarda midazolam, propofol, fentanil veya remifentanil kombinasyonları ile intravenöz uygulama ile indüklenmiştir. Endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için 0.06 mg / kg rokuronyum verilmiştir. Anestezi indüksiyonundan sonra, hastalara cerrahi prosedüre göre uygun pozisyon verilmiştir. Anestezi inhale desfluran ya da sevofluran, intravenöz remifentanil infüzyonu ve aralıklı kas gevşetici ilave edilerek idame edilmiştir. İntraoperatif ventilasyon, tidal volüm 8 mL/kg, inspire edilen oksijen konsantrasyonu %30 – %40, solunum frekansı 30-35 mmHg'lik end-tidal karbondioksiti (EtCO₂) sağlayacak şekilde, inspiryum ekspiryum oranı 1:2 ve 5 -6 cmH₂O'luk PEEP ile volüm kontrollü ventilasyon modu ayarlanarak sağlanmıştır. Operasyon bitiminde kas gevşetici etkisi neostigmin ve atropin ile geri çevrilmiştir. Ekstübasyon yeterli spontan solunum görüldükten sonra gerçekleştirilmiştir. Postoperatif analjezi parasetamol ve 0.1 mg/kg Morfin HCl ile sağlandı. Epidural analjezi ile postoperatif analjezi planlanan hastalarda ise epidural kateterden yükleme ve idame lokal anestezi dozları ekstübasyondan sonra yapıldı.

Perioperatif dönemde, rutin hemodinamik monitörizasyon verileri operasyon süresince her 5 dakikada bir kayıt altına alınmıştır. Hastaların hemodinamik parametleri ameliyat türüne bağlı olarak pozisyon ve benzeri nedenlerle cerrahi başlama süreleri farklı olabildiğinden istatistiksel analizde kullanabilmek için belirlen 5 noktada kaydedilmiştir. Bunlardan T0 ilk monitorize edildiğindeki, T1

entübasyondan sonra, T2 cerrahi insizyon başlangıcı, T3 cerrahi başlangıcından 1 saat sonrası ve T4 cerrahinin bitimini temsil etmektedir.

Kontrol grubunda; dengeli elektrolit solüsyonu 4 ml/kg/saat olarak indüksiyonla birlikte başlandı. Ortalama arteriyel basınç (OAB) <65 mmHg ölçüldüğünde 250 ml kristalloid bolus verildi. 10 dk sonra OAB hala 65 ten düşüğe tekrar 250 ml kristalloid bolus verildi. Bolus kristalloid uygulamasına rağmen sıvı yüklemesine cevapsız ciddi hipotansiyonda OAB hala 65 mmHg'dan düşüğe vazokonstriktör ajan (noradrenalin, efedrin) verildi.

Hemodinamik hedefe yönelik tedavi grubunda; radial arter kanülasyonu sonrasında basınç transdüseri "Mostcareup" hemodinamik monitor sistemine bağlandı. Arteriyel dalga formu optimum düzeye getirildi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, kilo, cinsiyet) cihaza girildikten sonra atım volümü ve kalp debisi sürekli olarak izlendi. 4 ml/kg/saat bazal dengeli elektrolit solüsyonu infüzyonu başlangıçtan itibaren devam ederken SVV her 10 dk'da bir değerlendirildi. 2 dk boyunca SVV>%12 ise 250 ml kristalloid verildi. 10dk sonra SVV tekrar değerlendirildi. SVV>%8 ve SVV<%12 ise 5 dakikadaki atım volüm düşüşü izlendi. SV'deki düşüş %10'dan fazla ise tekrar 250 ml kristalloid bolus verildi. SV düşüşü > %10 değil ise ya da SVV<%8 ise kan basıncı değerlendirildi. Kan basıncı normal aralığın %20'si civarında ise takibe devam edildi %20'sinden düşük ise kardiyak indeksi (Kİ) değerlendirildi. Kİ<2.5 L/dk./m² ise inotropik ajan Kİ>2.5 L/dk./m² ise vazokonstriktör ajan verildi. 10 dk'da bir SVV değerlendirilmeye devam edildi.

Her iki grupta da hemoglobin<8g/dl veya hematokrit<%28 ve akut kan kaybı > %20 olduğunda ES replasmanı yapıldı. Her iki grupta da her iki 250 cc kristalloid bolustan sonra gerekirse 3. sıvı bolus 250 cc kolloid solüsyonu (%6 HES130) ile yapıldı.

StO₂ izlemi elin tenar bölgesine yapıştırılan "Inspectra" StO₂ doku oksijenasyon monitörünün probu kullanılarak yapıldı.

İntraoperatif tüm anestezi uygulamaları ve hasta yönetimi sorumlu anesteziist tarafından yapıldı.

Operasyon bittikten sonra hasta derlenme odasında takip edildi.

Kan örnekleri insizyon başlangıcında, cerrahi boyunca rutin olarak tüm hastalarda yapıldığı şekilde her saatte bir ve cerrahi sonrası 24. ve 48. saattlerde alındı. 24 ve 48. saattlerde serum kreatinin bakıldı. İntraoperatif hemodinamik parametreler, idrar çıkışı, verilen sıvılar, kan ürünleri, yapılan ilaçlar kayıt edildi. Cerrahi sonrası 30 gün boyunca postoperatif infeksiyon, pulmoner emboli, akut miyokard infarktüsü, ARDS, pulmoner ödem, aritmi, kardiyak arrest, inme, koagulopati (trombosit<100.000/ μ L, INR>2), hepatik ve renal disfonksiyon, tedavi gerektirecek derecede bulantı ve kusma, üst gastrointestinal hemoraji ve mortalite kayıt edildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgulara ait istatistiksel değerlendirmede analizler için SPSS ("Statistical Package for Social Sciences") 21 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans sayımı, ortalama, standart sapma) yanı sıra hastaların test ilişkin parametrelerinin normallik analizi (Kolmogorov Smirnov testi) sonrasında normal dağılan veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi ile anestezi tiplerinin farklılığı araştırıldı. Zamansal farklılıkların anlamlılığı ise bağımlı gruplarda t testi kullanılarak araştırıldı. İlişki araştırılmasında ise korelasyon katsayısı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde elektif ameliyat olan toplam 87 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri Kontrol grubu ve Hedefe Yönelik Tedavi grubu olarak sınıflandırılıp Tablo-5'te gösterilmiştir.

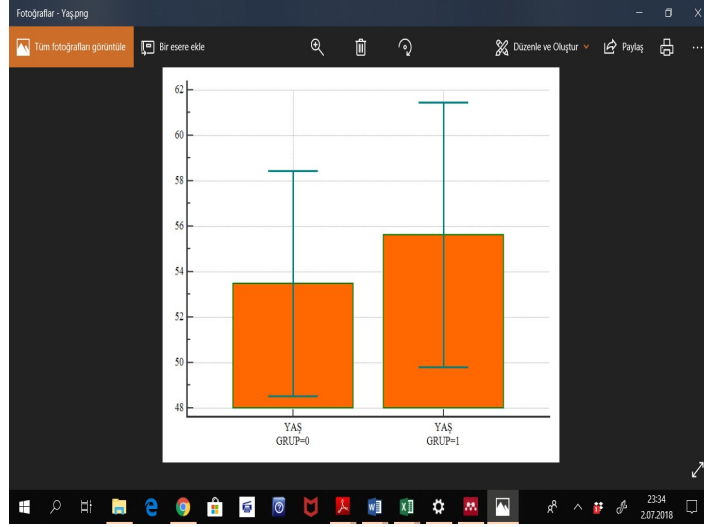
Çalışmaya katılan 87 hastanın 44'ü kontrol 43'ü hedefe yönelik tedavi grubundadır. Kontrol grubunun %50 si kadın %50'si erkek, HYT grubunun %65'i kadın %35 erkektir.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 53 ± 16 , hedefe yönelik tedavi grubunun yaş ortalaması 55 ± 19 'dur (Şekil 5). Her iki grubun boy ortalaması 165 ± 9 'dur. Kontrol grubunun kilo ortalaması 74 ± 14 , HYT grubunun kilo ortalaması 79 ± 15 'dur. Bu özellikler açısından gruplar arası farklılık yoktur ($p>0,05$).

Kontrol grubunun %30'u ASA I, %52'si ASA II, %18'i ASA III, HYT grubunun %32'si ASA I, %63'ü ASA II %5'i ASA III'tür. Bu özellikler açısından gruplar arasında farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo . Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Kontrol (n=44)	HYT (n=43)	P
Yaş (Yıl) [Medyan]	54 [18-90]	60 [18-84]	0,266
Yaş (Ortalama)	53 ± 16	55 ± 19	0,571
Boy (cm)	165 ± 9	165 ± 9	0,910
Ağırlık (kg)	74 ± 14	79 ± 15	0,149
Cinsiyet	K=22 E=22	K=28 E=15	0,156
ASA 1	13(%30)	14(%32)	0,275
ASA 2	23(%52)	27(%63)	
ASA 3	8(%18)	2(%5)	



Şekil . Kontrol ve HYT gruplarının yaş ortalamaları

Yapılan operasyonların gruplara göre dağılımı Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo . Operasyonların gruplara göre dağılımı

Operasyon tipi	Kontrol (N=44)	HYT (N=43)
Femur Tümörü (protez)	10	4
Femur fraktürü	5	2
Total Diz Protezi (tek taraflı)	5	8
Total Diz Protezi (iki taraflı)	2	5
Kalça protezi	17	16
Ayak amputasyonu	1	0
Yumuşak doku tümör rezeksiyonu	3	2
Tibia fraktürü	1	1
Pelviektomi (protez)	0	3
Femur tümörü (greft)	0	1
Femur Avasküler Nekroz (greft)	0	1

Operasyon süresi kontrol grubunda minimum-maksimum (medyan) 90-525 (150) dakika, HYT grubunda 75-495 (170) dakika olup aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo . Operasyon sürelerinin gruplara göre karşılaştırılması

Özellik	Hasta	Hasta	Min-mak (Med)	P
Operasyon süresi(dk.)	Kontrol	44	90-525 (150)	0,432
	HYT	43	75-495 (170)	

Hastaların postoperatif hastanede kalış sürelerinde anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Hastalar komorbiditelerine ve olacakları operasyona göre önceden planlanarak postoperatif yoğun bakıma çıkarılıp 24-48 saat yakın takip edilerek servise taburcu edilmişlerdir. Planlanmamış yoğun bakım ihtiyacı doğan hasta olmamıştır.

Gruplar arasında giriş ve çıkış laktatlar ile preoperatif, postoperatif 24.-48.saat kreatinin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo . Peroperatif ve postoperatif kaydedilen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol (Ort±Ss)	HYT (Ort±Ss)	P
Postop hastanede kalış süresi (gün)	10.7± 12.5	10± 9.6	0,769
Postop YBÜne sevk	8	4	
Postop Servise sevk	36	39	
Giriş laktat (mmol/L)	1.2± 0.5	1.2± 0.5	0,891
Çıkış laktat (mmol/L)	1.9± 1.3	1.6± 0.8	0,237
Preop kreatinin (mg/dL)	0,72± 0,21	0,72± 0,15	0,969
24. saat	0,75± 0,3	0,77± 0,27	0,805
48. saat	0,7±0,33	0,65± 0,19	0,371

İntraoperatif kanama, idrar çıkışı, verilen kristalloid, kolloid, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma miktarlarında iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Kontrol grubunda iki hastaya Aferez trombosit süspansiyonu ve 3 hastaya norepinefrin infüzyonu verilmiştir .

Tablo . Peroperatif ve postoperatif kaydedilen parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol (Ort±Ss)	HYT (Ort±Ss)	P
Kanama (mL)	707± 772	607± 639	0,511
İdrar Çıkışı (mL)	372± 309	551± 669	0,115
Ksistaloid (mL)	2233± 1074	2599± 1205	0,138
Kolloid (mL)	639± 290	555± 235	0,226
	N=23	N=37	
ES (Ünite)	2,4± 2,3	1,9± 1,3	0,428
	N=15	N=17	
TDP (Ünite)	3,2± 1,5	2,7± 1,5	0,654
	N=4	N=4	
Aferez (Ünite)	N=2	N=0	
NE infüzyon	N=3	N=0	

Postoperatif komplikasyonlar karşılaştırıldığında kontrol grubunda 4, HYT grubunda 2 hastada enfeksiyon; kontrol grubunda 1 HYT grubunda 2 hastada pulmoner emboli; kontrol grubunda 3 HYT grubunda 2 hastada pulmoner ödem; kontrol grubunda 5 HYT grubunda 12 hastada renal disfonksiyon ve sadece kontrol grubunda 4 hastada bulantı olduğu görülmüştür. Bulantı-kusma haricinde oranlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bulantı-kusma kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p=0,043$).

Tablo . Postoperatif komplikasyonlar

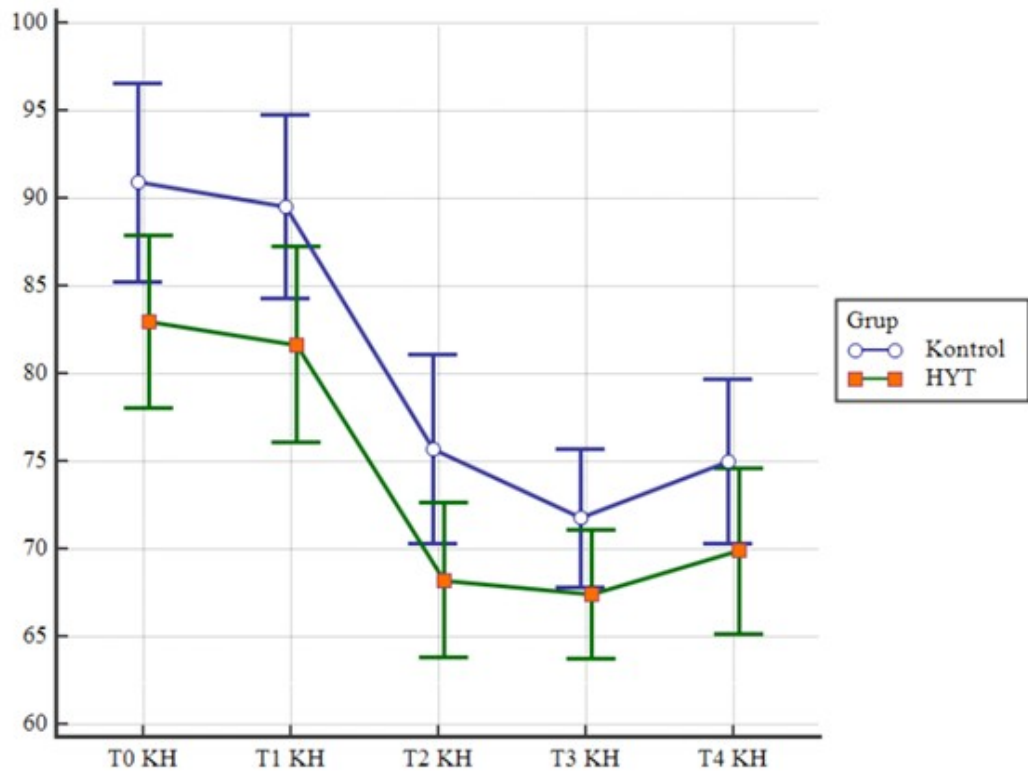
Komplikasyon	Kontrol n=44 (%)	HYT n=43 (%)	P
Postoperatif enfeksiyon	4(9)	2(4.7)	0,093
Bulantı-kusma	4(9)	0	0,043
Pulmoner emboli	1(2.3)	2(4.7)	0,548
Pulmoner ödem	3(6.8)	2(4.7)	0,668
Renal disfonksiyon	5(11)	12(28)	0,0525

Akut MI	0	0
ARDS	0	0
Aritmi	0	0
Kardiyak arrest	0	0
Strok	0	0
Koagulopati	0	0
Hepatik disfonksiyon	0	0
Üst GİS hemoraji	0	0
Mortalite	0	0

Kalp hızları karşılaştırıldığında T0, T1 ve T2 noktalarındaki değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). Kalp hızı için T3 ve T4'deki değerler arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Şekil 6) (Tablo 11).

Tablo . T0-1-2-3-4 noktalarında gruplar kalp hızlarının karşılaştırılması (atım/dk)

Kalp hızı ölçüm zamanları	Kontrol (Ort±Ss)	HYT (Ort±Ss)	p
T0	91±19	83±16	0,035
T1	90±17	82±18	0,042
T2	76±18	68±14	0,034
T3	72±13	67±12	0,107
T4	75±15	70±15	0,128

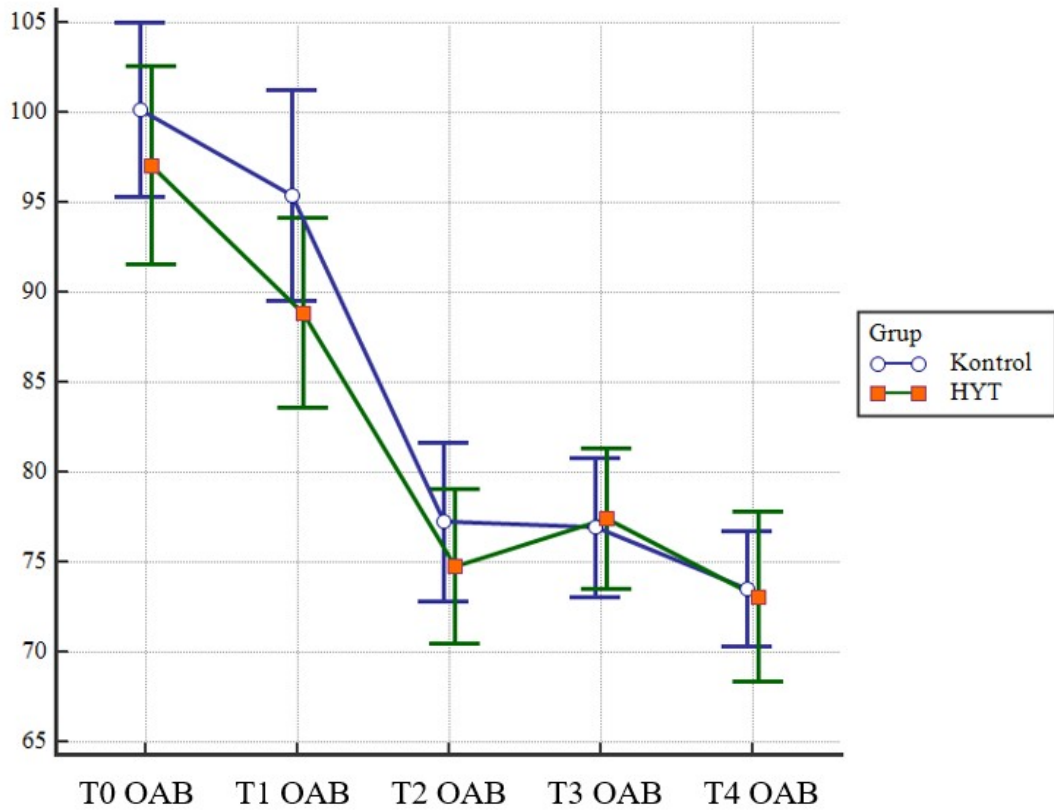


Şekil . T0-1-2-3-4 noktalarında kontrol ve HYT gruplarının kalp hızları

T0-1-2-3-4 noktalarında ortalama arteriyel kan basınçları arasında fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 12) (Şekil 6).

Tablo . T0-1-2-3-4 noktalarında gruplar arasında OAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)

OAB ölçüm zamanı	Kontrol (Ort±Ss)	HYT (Ort±Ss)	P
T0	100±16	97±18	0,401
T1	95±19	89±17	0,097
T2	77±15	75±14	0,425
T3	77±13	77±13	0,858
T4	74±11	73±15	0,879

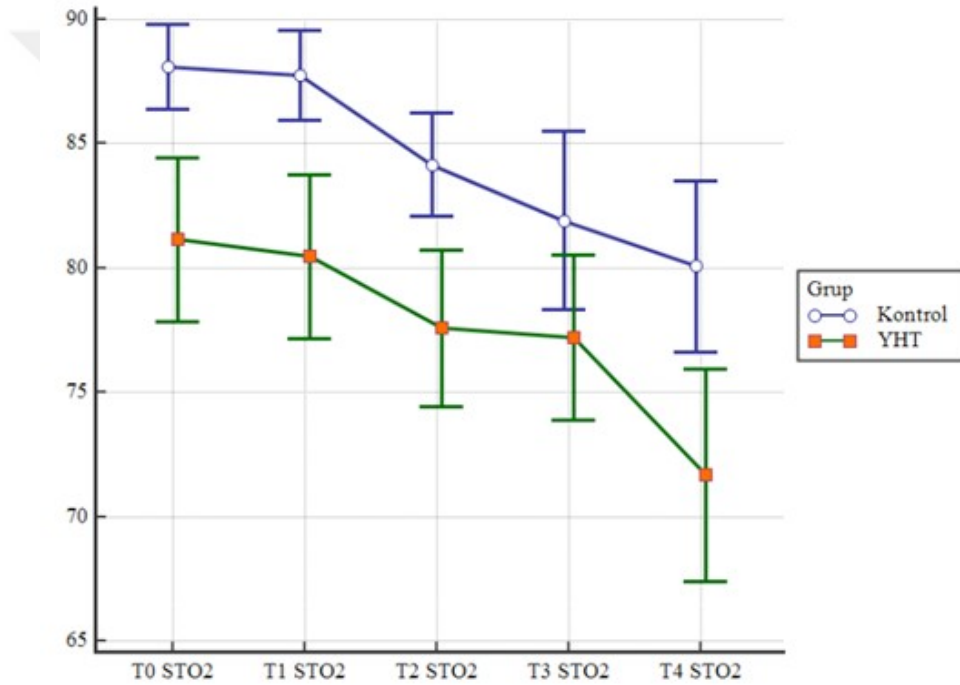


Şekil . T0-1-2-3-4 noktalarında kontrol ve HYT gruplarının OAB değerleri

T0-T4 noktalarındaki StO_2 'ler karşılaştırıldığında T0, T1, T2, T4'ler arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$). HYT grubunda StO_2 değerleri T3 noktası hariç daha düşük seyretmiştir. T3 noktasındaki StO_2 'lerde anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 13) (Şekil 7).

Tablo . T0-1-2-3-4 noktalarında gruplar arasında StO2 değerlerinin karşılaştırılması

StO2 ölçüm zamanı	Kontrol (Ort±Ss)	HYT (Ort±Ss)	P
T0	88±6	81±11	<0,001
T1	88±6	81±11	<0,001
T2	84±7	78±10	0,001
T3	82±12	77±11	0,055
T4	80±11	72±14	0,003



Şekil . T0-1-2-3-4 noktalarında kontrol ve HYT gruplarının StO2 değerleri

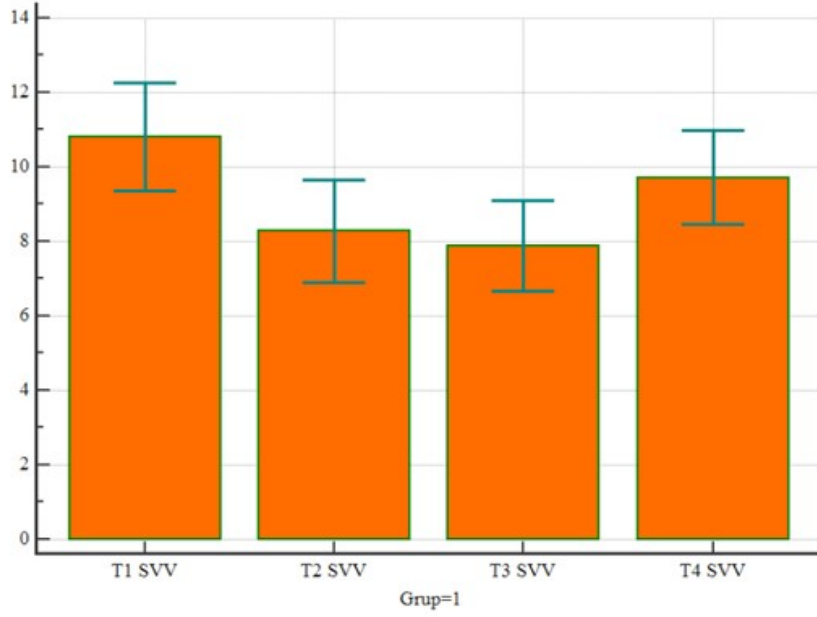
HYT grubunda T1-2-3-4 noktalarında SVV değerleri karşılaştırıldığında T1-T3 ve T3-T4 arasında anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,05$) (Tablo 14) (Şekil 8). T1-2-3-4 noktalarında KI'ler arasında farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 15) (Şekil 9).

Tablo . SVV değerlerinin karşılaştırılması

Ölçülen parametre	T1	T2	T3	T4	p
SVV (Ort±Ss)	10,8±0,7	8,3±0,7	7,9±0,6	9,7±0,6	0,003

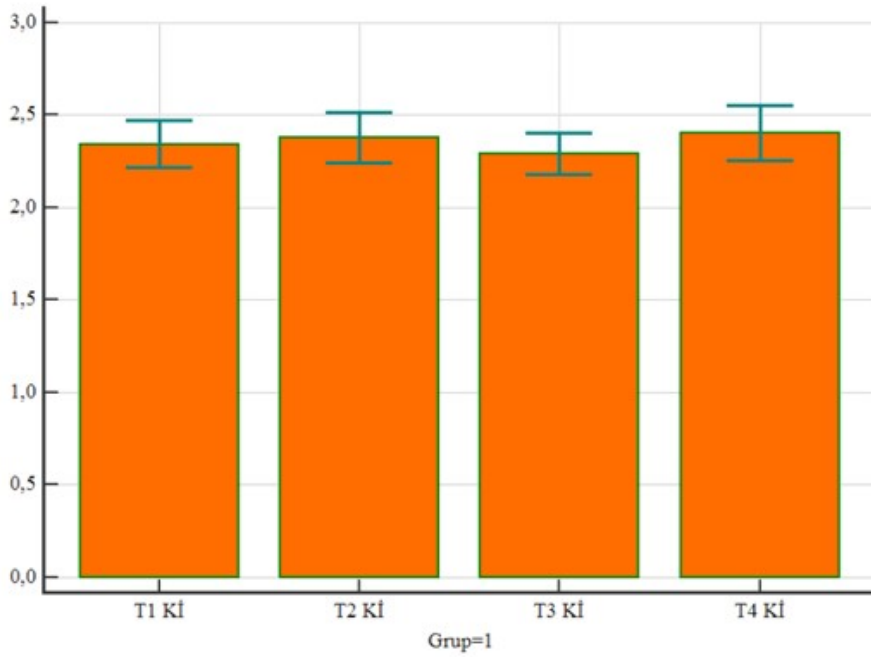
Tablo . Kİ (L/dak./m2) değerlerinin karşılaştırılması

Ölçülen parametre	T1	T2	T3	T4	p
Kİ (L/dak./m2) (Ort±Ss)	2,34±0,06	2,38±0,07	2,29±0,06	2,4±0,07	0,7329



Şekil . HYT grubunda T1-2-3-4 noktalarında SVV değerlerinin karşılaştırılması

*T1-T3 arasında ($p<0,05$), *T3-T4 ($p<0,05$) arasında anlamlı farklılık mevcuttur



Şekil . HYT grubunda T1-2-3-4 noktalarında Kİ (L/dak./m2) değerlerinin karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda majör ortopedik cerrahi yapılan hastaların ileri hemodinamik monitorizasyon kullanılarak hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulamasının intraoperatif StO₂ ve laktat değerleri takibiyle mikrodolaşım ve doku perfüzyonu üzerine etkilerini araştırdık.

Peroperatif dönemde dokulara yeterli oksijen sunumu sağlamak için hemodinamik optimizasyon ve uygun sıvı tedavisinin yapılması gerekmektedir. Standart sıvı tedavisi uygulamaları venöz basınçta artışa ve dokularda ödeme yol açarak doku oksijenasyonunun bozulmasına neden olabilmektedir. Restriktif sıvı tedavisi ile cerrahi girişim sonrası oluşabilecek komplikasyonların azaldığını gösteren verilerle [67], [68] birlikte restriktif sıvı tedavi yaklaşımlarıyla kalp debisinin azalması ve hipovolemi sonucu oluşan komplikasyonların arttığını gösteren veriler de mevcuttur [69], [70]. Ayrıca liberal ve restriktif sıvı tedavi yöntemleri için kabul edilen yaygın bir tanımlama bulunmamaktadır. Güncel yaklaşım invaziv, noninvaziv veya minimal invaziv yöntemlerle kalp performansını değerlendirerek sıvı tedavisinin ve/veya vazoadaktif ajanların titrasyonu şeklindedir. Her birinin çeşitli kısıtlılıkları olmakla birlikte noninvaziv veya minimal invaziv yaklaşımların avantajları açıktır. Hastanın ve cerrahi girişimin özelliklerine göre spesifik monitorizasyon düşünülmelidir. Özellikle yüksek riskli gruplarda sıvı tedavisinin ameliyat sırasında hemodinamik monitorizasyon eşliğinde ve hastanın ihtiyacına göre uygulanması önerilmektedir [71]. Düşük riskli hastalar ve cerrahiler için ASA'nın standart izlemlerini kullanmak genellikle yeterlidir.

Benes ve ark. nın çalışmalarında total diz ve kalça protezi vakalarında intraoperatif sürekli noninvaziv arteriyel basınç ölçüm yöntemiyle (CNAP) PPV<%13 hedeflenerek yapılan 'HYT' (n=40) verilen grubu, OAB'de %20 den fazla azalma ve kalp hızı>100 olduğunda belirli sıvı bolusları verilerek sıvı tedavisi yapılan 'Basınç' grubu (n=40) bir de tedavi protokolü olmadan kan basıncı fluktuasyonları %20'yi geçtiğinde anesteziistin kararı ile yönetilecek 'Kontrol' grubu (n=40) karşılaştırılmıştır. Her iki protokol

grubundada PPV ve laktat takip edilmiş ve değerlerinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Protokol gruplarında daha az hipotansif periyot ve daha az vazoaaktif ajan ihtiyacı bulunmuştur. Kontrol grubunda daha fazla sıvı verildiği ve erken ve geç postop dönemde daha fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu ve daha fazla komplikasyon meydana geldiği görülmüştür. Bu durum kontrol grubunda daha uzun hastanede kalış süresi olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Basınç grubunda daha iyi klinik sonuçlar ve düşük transfüzyon ihtiyacı gözlenmiştir. Renal ve gastrointestinal sistem komplikasyonlarında gruplar arasında fark görülmemiştir [72].

Bizim çalışmamızda; SVV, Kİ, SV'ü optimize etmeyi hedefleyen algoritmik yaklaşımla HYT yapılan gruba (n=43) standart tedavi alan kontrol grubu (n=44) karşılaştırılmıştır. Verilen sıvılar, transfüzyon ihtiyacı ve laktat düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Bulantı-kusma haricinde diğer komplikasyonlar arasında da fark görülmemiştir. Karşılaştırılması düşünülen birçok komplikasyonlar postoperatif 30 gün boyunca takip sürecinde hiçbir hastada görülmedi. Bunun nedeni bu komplikasyonların oranının zaten düşük olması ve vaka sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Yüksek riskli abdominal ve pelvik cerrahi geçiren hastalarda bizim çalışmamızla aynı HYT protokolünün uygulandığı bir başka çalışmada kontrol grubuna göre hastanede kalış süresi ve yara yeri enfeksiyonu azalmıştır. Kontrol grubunda daha fazla sıvı verildiği gözlenmiştir [73]. Bizim çalışmamızda ise hastanede kalış süresi, yara yeri enfeksiyonları ve verilen sıvılarda anlamlı fark bulunmamıştır.

Radikal sistektomi hastalarında yapılan bir çalışmada konvansiyonel sıvı tedavisi ile *FloTrac/Vigileo* monitör sistemiyle HYT uygulaması karşılaştırılmış hemodinamik optimizasyon için HYT grubunda Kİ, OAB, SVI, SVV diğer grup için OAB ve SVB baz alınmıştır [74]. HYT'nin hemodinamik stabilizasyonu sağladığı, oksijen sunum tüketim dengesini sağladığı, iyi bir mikrosirkülasyonu garantilediği, tedavi süresini ve maliyeti düşürdüğü, komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada hastalar ilk monitörize edildiğinde (T0), indüksiyondan sonra (T1), cerrahi başlangıcında (T2), cerrahi başlangıcından bir saat sonrasında (T3) ve cerrahi bitiminde (T4)

hemodinamik veriler kaydedilmiştir. Kalp hızları arasında T0-1-2-3-4 arasında anlamlı farklılık bulunamamış ancak OAB'lar ve kalp debilerinin HYT grubunda T0-1-2-3-4 tüm noktalarda daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Laktat değerlerinin HYT'de daha düşük seyrettiği görülmüştür. Kontrol grubu ile HYT grubunun kanama miktarları karşılaştırıldığında farklılık olmadığı ancak idrar çıkışının ve kullanılan kolloid ve kristaloid miktarının HYT grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Postoperatif bulantı, kusma ve hipotansiyonun HYT grubunda daha düşük olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da T0, T1 ve T2'de HYT grubunda kalp hızları daha düşük bulunmuştur. Sadece HYT grubunda izlemiş olduğumuz SVV değerleri T1'den T3'e anlamlı bir düşüş göstermiştir. Ancak T3'den T4'e anlamlı bir yükseliş söz konusudur. Ayrıca çalışmamızda intraoperatif verilen sıvılar, kanama, idrar çıkışları, OAB'ler, laktat düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Bulantı-kusma haricindeki komplikasyon oranları arasında fark görülmemiştir. Bulantı-kusma kontrol grubunda daha fazla görülmüştür.

Dokulardaki mikrosirkülatuar durumu öngörmek için kullanılan StO2 monitörünün düşük değerlerinin kötü klinik sonuçlarla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut ise de [75]–[81] StO2'nin HYT'de yeri olduğunu ve global perfüzyonu gösterdiğine dair kesin kanıtlar yoktur. Ayrıca StO2 ölçümleri çevrenin ısısı, hastanın vücut sıcaklığı, yaşı, doku ödemi, vasküler hastalıklar, vasküler tonusu etkileyen ilaçlardan dolayı normal şartlarda patolojik değerler gösterebilmektedir [82]. Obez hastalar daha düşük arteriyel kompiyans gösterebilir ve zayıf insanlara göre arteriyel dirençlerinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [83]. Birçok çalışmada değişik obez hayvan deneyi modellerinde homojen olmayan karakterde endotelial disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir [84]–[86]. Yapmış olduğumuz çalışmadada kontrol grubuna göre HYT grubunda T0, T1, T2, T4 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktür. Hastaların vücut sıcaklıkları rutin izlenmektedir ve hipotermiyi önlemek için gerekli önlemler alınmaktadır ancak her iki grupta kayıt altına alınmamıştır. Ayrıca hastalar ASA sınıflamalarına göre gruplarda eşit dağılmakta idi ancak ek hastalıklarına göre dağılımlarına bakılmadı. Bu nedenlerle StO2 ölçümlerindeki fark ölçümü etkileyebilecek diğer

parametreler karşılaştırılamadığı için kontrol ve HYT gruplarındaki farklı tedavilere atfedilemez.

95 randomize kontrollü çalışmayı (11.659 hasta) içeren bir sistematik derleme ve meta-analiz HYT'nin standart tedavi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Hastalar yetişkin elektif ve acil cerrahilerden seçilmiş, travma hastaları, gebeler ve cerrahi olmayan yoğun bakım hastaları çalışma dışında bırakılmıştır. HYT protokolleri ve kullanılan teknolojiler çok çeşitli olup meta-analizin kanıt düzeyi düşüktür [87]. Çalışmamızda hastaların postoperatif 30 günlük takipleri yapılmış ancak hastaneden çıktıktan sonra bir kısmına ulaşılammış olması nedeniyle hastane dışındaki mortaliteleri takibedilememiştir. Hastaneden taburcu olana kadar takip edildikleri sürede mortalite sıfırdır.

Birçok HYT çalışmasında olduğu gibi hasta popölasyonu, cerrahi tipi, farklı cihazlarla farklı HYT protokollerinin uygulandığı ve cerrahi ekiplerin farklılığı nedeni ile sonuçları sağlıklı bir şekilde karşılaştırmak pek te mümkün görünmemektedir. HYT'nin yaralarının çoğu cerrahi gruplarında mortalite oranlarını düşürdüğu konusunda anlamlı istatistik bulunmamaktadır [85]. En iyi HYT protokolü ve hemodinamik hedefler henüz net olarak tanımlanmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, ileri hemodinamik monitorizasyon kullanılarak yönetilen sıvı tedavisinin mikrodolaşımın bir göstergesi olan laktat seviyeleri üzerine kontrol grubundan farklı bir etkisi olmadığı, ayrıca bu yöntemin postoperatif organ disfonksiyonları ve mortalite açısından geleneksel sıvı yönetimine üstünlüğu gösterilemedi. Bu konuda halen büyük olgu serili ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] M. Bellamy, "Wet, dry or something else?," *Br. J. Anaesth.*, vol. 97, no. 976, pp. 755–7, 2006.
- [2] "TARD - T ürk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Peri - operatif Hedefe Yönelik Tedavi (PGDT) Kılavuzu," 2015.
- [3] P. E. Marik and R. Cavallazzi, "Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense.," *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 7, pp. 1774–81, Jul. 2013.
- [4] Y. Le Manach *et al.*, "Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period?," *Anesthesiology*, vol. 117, no. 6, pp. 1165–74, Dec. 2012.
- [5] W. C. Shoemaker, P. L. Appel, H. B. Kram, K. Waxman, and T. S. Lee, "Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients.," *Chest*, vol. 94, no. 6, pp. 1176–86, Dec. 1988.
- [6] P. Wang, H. W. Wang, and T. Di Zhong, "Effect of stroke volume variability-guided intraoperative fluid restriction, on gastrointestinal functional recovery," *Hepatogastroenterology*, vol. 59, no. 120, pp. 2457–2460, 2012.
- [7] J. R. Levick and C. C. Michel, "Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle," *Cardiovascular Research*, vol. 87, no. 2. pp. 198–210, 2010.
- [8] R. G. Hahn, "Volume kinetics for infusion fluids," *Anesthesiology*, vol. 113, no. 2. pp. 470–481, 2010.
- [9] T. E. Woodcock and T. M. Woodcock, "Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 108, no. 3. pp. 384–394, 2012.
- [10] N. Zealand *et al.*, "A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit Study Design and Treatment Protocol," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 22, pp. 2247–2256, 2006.
- [11] M. F. M. James, W. L. Michell, I. A. Joubert, A. J. Nicol, P. H. Navsaria, and R. S. Gillespie, "Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma).," *Br. J. Anaesth.*, vol. 107, no. 5, pp. 693–702, Nov. 2011.
- [12] P. Chaudhury *et al.*, "The use of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in patients with severe sepsis," *Canadian Journal of Surgery*, vol. 52, no. 6. pp. 513–514, 2009.

- [13] M. Rehm *et al.*, “Endothelial Glycocalyx as an Additional Barrier Determining Extravasation of 6% Hydroxyethyl Starch or 5% Albumin Solutions in the Coronary Vascular Bed,” *Anesthesiology*, vol. 100, no. 5, pp. 1211–1223, 2004.
- [14] D. Bruegger *et al.*, “Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 289, no. 5, pp. H1993–H1999, 2005.
- [15] C. B. Henry and B. R. Duling, “TNF- α increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx,” *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 279, pp. H2815–H2823, 2000.
- [16] D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, P. Conzen, and M. Rehm, “A Rational Approach to Perioperative Fluid Management,” *Anesthesiology*, vol. 109, no. 4, pp. 723–740, 2008.
- [17] C. Drummer *et al.*, “Diuresis and natriuresis following isotonic saline infusion in healthy young volunteers before, during, and after HDT,” *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, vol. 604, pp. 101–111, 1992.
- [18] J. P. Montani and B. N. Van Vliet, “Understanding the contribution of Guyton’s large circulatory model to long-term control of arterial pressure,” *Experimental Physiology*, vol. 94, no. 4, pp. 382–388, 2009.
- [19] J. E. Hall, A. C. Guyton, T. G. Coleman, H. L. Mizelle, and L. L. Woods, “Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis,” *Fed. Proc.*, vol. 45, no. 13, pp. 2897–2903, 1986.
- [20] A. C. Guyton, “Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models,” *Am. J. Physiol.*, vol. 259, no. 5 Pt 2, pp. R865–R877, 1990.
- [21] K. L. Dorrington and J. J. Pandit, “The obligatory role of the kidney in long-term arterial blood pressure control: Extending Guyton’s model of the circulation,” *Anaesthesia*, vol. 64, no. 11, pp. 1218–1228, 2009.
- [22] M. Greenlee, C. S. Wingo, A. A. McDonough, J. H. Youn, and B. C. Kone, “Narrative review: Evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 150, no. 9, pp. 619–625, 2009.
- [23] J. A. Kraut and N. E. Madiast, “Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 2, no. 1, pp. 162–174, 2007.
- [24] T. Morgan, “The Stewart Approach – One Clinician’s Perspective,” *Clin. Biochem.*, vol. 30, no. May, pp. 41–54, 2009.
- [25] B. Guidet *et al.*, “A balanced view of balanced solutions,” *Crit. Care*, vol. 14, no. 5, 2010.
- [26] E. Burdett *et al.*, “Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2012, no. 12, 2012.

- [27] C. S. Wilcox, "Regulation of renal blood flow by plasma chloride.," *J. Clin. Invest.*, vol. 71, no. 3, pp. 726–35, 1983.
- [28] C. S. Wilcox and W. S. Peart, "Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia.," *Am. J. Physiol.*, vol. 253, no. 4 Pt 2, pp. F734–41, 1987.
- [29] C. P. Quilley, Y. R. Lin, and J. C. McGiff, "Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 108, no. 1, pp. 106–110, 1993.
- [30] A. H. Chowdhury, E. F. Cox, S. T. Francis, and D. N. Lobo, "A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte?? 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers," *Ann. Surg.*, vol. 256, no. 1, pp. 18–24, 2012.
- [31] J. M. Handy and N. Soni, "Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 101, no. 2. pp. 141–150, 2008.
- [32] M. J. *et al.*, "A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit," *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 22, pp. 2247–2256, 2004.
- [33] M. P. W. Grocott, M. G. Mythen, and T. J. Gan, "Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 100, no. 4. pp. 1093–1106, 2005.
- [34] N. R. A. M. Yunos, R. Bellomo, F. C. Hegarty, D. Story, L. Ho, and M. Bailey, "Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 308, no. 15, pp. 1566–1572, 2012.
- [35] D. N. Lobo *et al.*, "Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers," *Crit. Care Med.*, vol. 38, no. 2, pp. 464–470, Feb. 2010.
- [36] M. Jacob, D. Chappell, P. Conzen, U. Finsterer, and M. Rehm, "Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 52, no. 4, pp. 522–529, 2008.
- [37] G. L. Ackland *et al.*, "Dehydration induced by bowel preparation in older adults does not result in cognitive dysfunction," *Anesth. Analg.*, vol. 106, no. 3, pp. 924–929, 2008.
- [38] G. Sanders, S. J. Mercer, K. Saeb-Parsey, M. a Akhavani, K. B. Hosie, and a W. Lambert, "Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery.," *Br. J. Surg.*, vol. 88, no. 10, pp. 1363–1365, 2001.
- [39] L. O. Lamke, G. E. Nilsson, and H. L. Reithner, "Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery.," *Acta Chir. Scand.*, vol. 143, no. 5, pp. 279–84, 1977.

- [40] A. I. Mackenzie and J. R. Donald, "Urine output and fluid therapy during anaesthesia and surgery," *Br. Med. J.*, vol. 3, no. 5671, pp. 619–22, Sep. 1969.
- [41] C. Hamilton-Davies, M. G. Mythen, J. B. Salmon, D. Jacobson, A. Shukla, and A. R. Webb, "Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry," *Intensive Care Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 276–281, 1997.
- [42] D. Osman *et al.*, "Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge," *Crit. Care Med.*, vol. 35, no. 1, pp. 64–68, 2007.
- [43] M. S. Thorniley, S. J. Sinclair, N. J. Barnett, C. B. Shurey, and C. J. Green, "The use of near-infrared spectroscopy for assessing flap viability during reconstructive surgery," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 51, no. 3, pp. 218–226, 1998.
- [44] Å. Edsander-Nord, J. Röjdmarm, and M. Wickman, "Metabolism in pedicled and free TRAM flaps: A comparison using the microdialysis technique," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 109, no. 2, pp. 664–673, 2002.
- [45] S. M. Hameed and S. M. Cohn, "Gastric tonometry: The role of mucosal pH measurement in the management of trauma," *Chest*, vol. 123, no. 5 SUPPL. 2003.
- [46] M. G. Mythen and A. R. Webb, "Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery," *Arch. Surg.*, vol. 130, no. 4, pp. 423–9, Apr. 1995.
- [47] B. Brandstrup *et al.*, "Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens," *Ann. Surg.*, vol. 238, no. 5, pp. 641–648, 2003.
- [48] T. Corcoran, J. E. J. Rhodes, S. Clarke, P. S. Myles, and K. M. Ho, "Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis," *Anesth. Analg.*, vol. 114, no. 3, pp. 640–51, Mar. 2012.
- [49] K. Holte, B. B. Kristensen, L. Valentiner, N. B. Foss, H. Husted, and H. Kehlet, "Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study," *Anesth. Analg.*, vol. 105, no. 2, pp. 465–74, Aug. 2007.
- [50] A. Rhodes *et al.*, "Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study," *Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 8, pp. 1327–32, Aug. 2010.
- [51] G. M.P. *et al.*, "Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 11, no. 11, p. CD004082, 2012.
- [52] R. W. Chesney, "The maintenance need for water in parenteral fluid therapy," *Pediatrics*, vol. 102, no. 2 Pt 1, pp. 399–400, 1998.
- [53] W. C. Shoemaker, E. S. Montgomery, E. Kaplan, and D. H. Elwyn, "Physiologic Patterns in Surviving and Nonsurviving Shock Patients: Use of Sequential Cardiorespiratory Variables in Defining Criteria for Therapeutic

- Goals and Early Warning of Death,” *Arch. Surg.*, vol. 106, no. 5, pp. 630–636, 1973.
- [54] O. Boyd, R. M. Grounds, and E. D. Bennett, “A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients,” *JAMA*, vol. 270, no. 22, pp. 2699–707, Dec. 1993.
 - [55] C. Challand *et al.*, “Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 108, no. 1, pp. 53–62, 2012.
 - [56] P. E. Marik, M. Baram, and B. Vahid, “Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares,” *Chest*, vol. 134, no. 1, pp. 172–8, 2008.
 - [57] P. Pölönen, E. Ruokonen, M. Hippeläinen, M. Pöyhönen, and J. Takala, “A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients,” *Anesth. Analg.*, vol. 90, no. 5, pp. 1052–9, May 2000.
 - [58] H. Gómez *et al.*, “Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response,” *Intensive Care Med.*, vol. 34, no. 9, pp. 1600–1607, 2008.
 - [59] R. Pearse, D. Dawson, J. Fawcett, A. Rhodes, R. M. Grounds, and E. D. Bennett, “Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome,” *Crit. Care*, vol. 9, no. 6, pp. R694–R699, 2005.
 - [60] A. Donati *et al.*, “Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients,” *Chest*, vol. 132, no. 6, pp. 1817–24, Dec. 2007.
 - [61] R. D. Miller, *Miller’s Anesthesia 8th Edition*. 2015.
 - [62] F. Michard, “Changes in arterial pressure during mechanical ventilation,” *Anesthesiology*, vol. 103, no. 2, pp. 419–428, 2005.
 - [63] P. E. Marik *et al.*, “Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure,” *Crit. Care Med.*, vol. 15, no. 1, pp. 265–274, 2011.
 - [64] X. Yang and B. Du, “Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis,” *Crit. Care*, vol. 18, no. 6, p. 650, 2014.
 - [65] M. Biais, K. Nouette-Gaulain, V. Cottenceau, P. Revel, and F. Sztark, “Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation,” *Br J Anaesth*, vol. 101, no. 6, pp. 761–768, 2008.
 - [66] M. D. Daniel De Backer Ph.D.,* Fabio Silvio Taccone, M.D.,† Roland Holsten, M.D.,‡ Fayssal Ibrahimi, M.D.,§ Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D.§ , D. De Backer, F. S. Taccone, R. Holsten, F. Ibrahimi, and J.-L. Vincent,

- “Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients.,” *Anesthesiology*, vol. 110, no. 5, pp. 1092–1097, 2009.
- [67] M. Bundgaard-Nielsen, N. H. Secher, and H. Kehlet, “‘Liberal’ vs. ‘restrictive’ perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence.,” *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 53, no. 7, pp. 843–851, 2009.
- [68] J. E. De Aguilar-Nascimento, B. N. Diniz, A. V. Do Carmo, E. A. O. Silveira, and R. M. Silva, “Clinical benefits after the implementation of a protocol of restricted perioperative intravenous crystalloid fluids in major abdominal operations,” *World J. Surg.*, vol. 33, no. 5, pp. 925–930, 2009.
- [69] S. J. Warrillow *et al.*, “Perioperative fluid prescription, complications and outcomes in major elective open gastrointestinal surgery,” *Anaesth. Intensive Care*, vol. 38, no. 2, pp. 259–265, 2010.
- [70] E. Futier *et al.*, “Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: A prospective randomized trial,” *Arch. Surg.*, vol. 145, no. 12, pp. 1193–1200, 2010.
- [71] M. Cecconi *et al.*, “Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups.,” *Crit. Care*, vol. 17, no. 2, p. 209, Mar. 2013.
- [72] J. Benes *et al.*, “Fluid management guided by a continuous non-invasive arterial pressure device is associated with decreased postoperative morbidity after total knee and hip replacement.,” *BMC Anesthesiol.*, vol. 15, no. 1, p. 148, Oct. 2015.
- [73] M. Cannesson *et al.*, “Perioperative goal-directed therapy and postoperative outcomes in patients undergoing high-risk abdominal surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study.,” *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, p. 261, Jun. 2015.
- [74] T. J. Liu *et al.*, “Clinical research of goal-directed fluid therapy in elderly patients with radical resection of bladder cancer,” *J Cancer Res Ther*, vol. 14, no. Supplement, pp. S173–S179, 2018.
- [75] J. Mesquida, G. Gruartmoner, and C. Espinal, “Skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients,” *BioMed Research International*, vol. 2013. 2013.
- [76] G. Colin *et al.*, “Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis,” *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 2, pp. 435–440, 2012.
- [77] G. Marx *et al.*, “Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis.,” *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 21, no. 2, pp. 132–138, 2004.
- [78] C. Vorwerk and T. J. Coats, “The prognostic value of tissue oxygen saturation in emergency department patients with severe sepsis or septic shock,” *Emerg. Med. J.*, vol. 29, no. 9, pp. 699–703, 2012.

- [79] M. Leone *et al.*, “Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock,” *Anesthesiology*, vol. 111, no. 2, pp. 366–371, 2009.
- [80] D. De Backer, “Monitoring the microcirculation,” in *Paradise Lost and the Cosmological Revolution*, 2014, pp. 180–185.
- [81] S. A. Thomassen, B. Kjærgaard, P. Sørensen, J. J. Andreassen, A. Larsson, and B. S. Rasmussen, “Regional muscle tissue saturation is an indicator of global inadequate circulation during cardiopulmonary bypass: a randomized porcine study using muscle, intestinal and brain tissue metabolomics,” *Perfusion*, vol. 32, no. 3, pp. 192–199, Apr. 2017.
- [82] J. F. Georger, O. Hamzaoui, A. Chaari, J. Maizel, C. Richard, and J. L. Teboul, “Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients,” *Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 11, pp. 1882–1889, 2010.
- [83] K. P. S. A., P. K., G. G., and U.-Z. B., “Left ventricular hemodynamic function is associated with abdominal obesity in patients with arterial hypertension,” *J. Hypertens.*, vol. 33, no. SUPPL. 1, pp. e207–e207, 2015.
- [84] S. B. Bender and M. H. Laughlin, “Modulation of endothelial cell phenotype by physical activity: impact on obesity-related endothelial dysfunction,” *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 309, no. 1, pp. H1–H8, 2015.
- [85] A. Greyling *et al.*, “Elevation in blood flow and shear rate prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction in healthy subjects and those with type 2 diabetes,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 118, no. 5, pp. 579–85, 2015.
- [86] I. Heinonen, P. Rinne, S. T. Ruohonen, S. Ruohonen, M. Ahotupa, and E. Savontaus, “The effects of equal caloric high fat and western diet on metabolic syndrome, oxidative stress and vascular endothelial function in mice,” *Acta Physiol. (Oxf.)*, vol. 211, no. 3, pp. 515–27, 2014.
- [87] M. A. Chong, Y. Wang, N. M. Berbenetz, and I. McConachie, “Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Anaesthesiol.*, p. 1, Jan. 2018.