T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİNDE İKİ FARKLI OTOLOG KAN TOPLAMA YÖNTEMİNİN NABIZ KONTÜR ANALİZİ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Habip Burak ÖZGÖDEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN

ERZURUM-2022

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Habip Burak ÖZGÖDEK'e ait "Koroner arter bypass greft cerrahisinde iki farklı otolog kan toplama yönteminin nabız kontür analizi parametreleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi" adlı bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.09.2021 tarih, 6 nolu toplantı ve 47 nolu kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 08.09.2021 tarih, 08 nolu oturum ve 23 nolu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
TEŞEKKÜR ..... **x**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xiii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. Kardiyopulmoner Bypass 5
2.2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu 7
2.3. Kan Transfüzyon Reaksiyonları 8
2.3.1. İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları 8
2.3.1.1. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR) 8
2.3.1.2. Hemolotik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları 8
2.3.1.3. Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı(TRALI) 8
2.3.1.4. Allerjik Transfüzyon Reaksiyonu 9
2.3.1.5. Transfüzyon İlişkili Graft Versus Host Hastalığı (TA-GVHD) 9
2.3.2. Non-İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları 9
2.3.2.1. Dolaşım Yüklenmesi 9
2.3.2.2. Transfüzyonun Enfeksiyöz Komplikasyonları 9
2.4. Allojenik Kan Transfüzyonuna Alternatif Yöntemler 10
2.4.1. Otolog Kan Transfüzyonu (OKT) 11
2.4.1.1. Otolog Kan Transfüzyonunun Avantajları 11
2.4.1.2. Otolog Kan Transfüzyonunun Dezavantajları 11
2.4.1.3. Otolog Kan Transfüzyonunun Kontrendikasyonları 12
2.4.1.4. Otolog Kan Transfüzyonunun Uygulanan Cerrahi Girişimler 12
2.4.1.5. Otolog Kan Transfüzyonu Teknikleri 12
2.4.2. Preoperatif Eritropoetin Kullanımı 14

2.4.3. Farmakolojik Tedavi 14
2.4.4. Anestezi Teknileri 14
2.4.5. Cerrahi Teknik ve Hemostaz 15
2.4.6. Kabul Edilebilen En Düşük Hemoglobin Seviyelerine İnmek 15
2.4.7. Koagülasyonun Monitörizasyonu 15
2.4.8. Yapay Oksijen Taşıyıcıları 16
2.5. Akut NormovolemikHemodilüsyon 16
2.5.1. Akut Normovolemik Hemodilüsyonun Endikasyonları 17
2.5.2. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Kontrendikasyonları 18
2.5.3. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Avantajları 19
2.5.4. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Dezavantajları 19
2.5.5. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Sistemik ve Organlar Üzerine Olan Etkileri 20
2.5.6. Uygun Hasta Seçimi 22
2.5.7. Kritik Hemodilüsyon Seviyesi 23
2.5.8. Akut Normovolemik Hemodilüsyonda Teknik 24
2.5.9. Akut Normovolemik Hemodilüsyonun Komplikasyonları 27
2.6. Sıvı Yanıtlılığının Değerlendirilmesi 27
2.6.1. Kardiak Ön Yükün Belirlenmesinde Statik Yöntemler 29
2.6.1.1. Santral Venöz Basınç 29
2.6.1.2. Pulmoner Kapiller Kama Basıncı 29
2.6.2. Kardiak Ön Yükün Belirlenmesinde Dinamik Yöntemler 30
2.6.2.1. Nabız Kontur Analizi 30
2.6.2.2. Ekspirium Sonu Oklüzyon Testi (ESOT) 31
2.6.2.3. Mini Sıvı Yükleme Testi 31
2.6.2.4. Pasif Bacak Kaldırma Testi (PBKT) 32
2.6.3. İnferior Vena Kava Çapı 33
2.7. Hemodinamik Monitorizasyon 34
2.7.1. Nabız Kontur Analiz Yöntemleri 35
2.7.1.1. Basınç Kayıt Analitik Metodu (PRAM) 36
PRAM Tekniğinin Teorik Arka Planı 39
PRAM Parametreleri 42
3. MATERYAL METOD 49

Örneklem Büyüklüğü Hesabı ve İstatistik **53**
4. BULGULAR **54**
5. TARTIŞMA **65**
6. SONUÇ **83**
KAYNAKLAR **85**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ANH tekniğinin diğer kan koruma metotları ile kıyaslanması 20
Tablo 2. Vücut ağırlığı ve Hct değerlerine göre alınabilecek maksimum ünite kan miktarı 24
Tablo 3. Arteriyel Dalga Analizi Yöntemleri karşılaştırması 36
Tablo 4. PRAM parametreleri normal değerleri 48
Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve bazal hemodinamik değerleri 54
Tablo 6. Grup ANH hemodinamik değerlerinin grup içinde karşılaştırılması 56
Tablo 7. Grup NA hemodinamik değerlerinin grup içinde karşılaştırılması 60
Tablo 8. Grupların hemodinamik değerlerinin karşılaştırılması 63
Tablo 9. Grupların otolog kan alma parametrelerinin, preoperatif ve postoperatif takip parametrelerinin karşılaştırılması 64

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. CCE parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 57
Grafik 2. dP/dtmax parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 57
Grafik 3. CI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 58
Grafik 4. SVI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 58
Grafik 5. CPI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 59
Grafik 6. Ea parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 59
Grafik 7. PPV parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 61
Grafik 8. SVV parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 62
Grafik 9. SVRI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi 63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass sisteminin basitçe şematize edilmesi 6
Şekil 2. Frank-Starling eğrisi; Ön yük – Atım hacim ilişkisi 28
Şekil 3. Pasif bacak kaldırma tekniği 32
Şekil 4. IVC çap ölçümü ultrasonografik görüntüsü 34
Şekil 5. Sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşan ileri ve geri yönlü basınç dalgaları 37
Şekil 6. MostCare cihazı monitör görüntüsü 38
Şekil 7. Arter dalga analizinde basınç-hacim değişiklikleri ve kritik noktalar 40
Şekil 8. Arter dalga analizinden hesaplanan periferik dP/dt_{max} hesaplaması 45
Şekil 9. Mekanik ventilasyonun arteryel traseye inspiryum ve ekspiryum etkileri. 47

KISALTMALAR DİZİNİ

AHTR : Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu
AKG : Arter kan gazı
AKT : Allojenik kan transfüzyonu
ANH : Akut normovolemik hemodilüsyon
BSA : Vücut yüzey alanı
CCE : Kardiyak döngü verimliliği
CI : Kardiyak indeks
CO : Kardiyak output
CPD : Sitrat - Fosfat - Dekstroz
CPO : Kardiyak güç çıkışı
CVP : Santral venöz basınç
DAB : Diastolik arter basıncı
Dp/Dt : Kardiyak kontraktilite
Ea : Arteryel elastans
EBV : Tahmini kan volümü
Hct : Hemotokrit
Hb : Hemoglobin
HR : Kalp hızı
KKY : Konjestif kalp yetmezliği
KPB : Kardiyopulmoner bypass
LV : Sol ventrikül
LVESP : Sol ventrikül end-sistolik basıncı
MI : Miyokard infarktüsü
OAB : Ortalama arteriyel basınç
OKT : Otolog kan transfüzyonu
O_2 : Oksijen
PAC : Pulmoner arter katateri
PCwP : Pulmoner kapiller kama basıncı
PCM : Nabız sayım metodu
PPV : Nabız basınç varyasyonu

PRAM : Basınç kayıt analitik yöntemi

SAB : Sistolik arter basıncı

SV : Atım hacmi

SVR : Sistemik vasküler direnç

SVV : Atım hacmi varyasyonu

TA-GVHD : Transfüzyon ilişkili Greft versus host hastalığı

TRALI : Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam sayın, Doç.Dr. Muhammed Enes AYDIN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazım DOĞAN ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Canan ATALAY, Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL, Doç.Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Mehmet AKSOY, Doç. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç.Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. İrem ATEŞ, Doç.Dr. Ahmet Murat YAYIK'a,

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma koşullarında desteklerinden ve yardımlarından dolayı anestezi teknikeri arkadaşlarıma, tüm ameliyathane hemşire ve personellerine,

Tezimin yapım aşamasında her zaman bana destek olan Toraks ve Kalp Damar Cerrahisi' nin değerli hocaları başta olmak üzere tüm asistan, teknisyen, perfüzyonist, ve Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine,

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri bulunan annem ve babama,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşime,

Teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Habip Burak ÖZGÖDEK

ÖZET

Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisinde Otolog Kan Toplamada İki Farklı Yöntemin Nabız Kontür Analizi Parametreleri Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda koroner arter bypass cerrahilerinde, MostCare'in basınç kayıt analiz method (PRAM) yönteminin sağladığı hemodinamik ve kardiyak verilerin ışığında hastaların kan transfüzyonu ihtiyacını intraoperatif toplanan otolog kanı ile sağlamak, otolog kan toplama işlemi sırasında hastanın hemodinamik stabilizasyonunu korumak amacıyla uygulanan iki faklı protokolü (Akut normovolemikhemodilüsyon – Vazopressor infüzyonu) karşılaştırmak olacaktır.

Materyal ve Metod: Kardiyopulmoner bypass cerrahisi planlanan, otolog kan toplama işlemi sırasında kullanılacak iki farklı protokol (Akut normovolemik hemodilüsyon-Vasopressor infüzyonu) ve PRAM monitörizasyonu için çalışma kriterlerini sağlayan 40 adet hasta çalışmaya dahil edildi. Pasif bacak kaldırma testi ile sıvı yanıtsız olduğuna karar verilen hastalar Grup ANH (Akut normovolemik hemodilüsyon protokolü) (n=20) ve Grup NA (Vazopressor protokolü) (n=20) olmak üzere iki çalışma grubundan birine randomize edildi. Preoperatif olarak ölçülen ve intraoperatif alt sınır olarak hedeflenen hematokrit değerleri ve demografik verilere göre hastadan alınacak otolog kan miktarı hesaplandı. Otolog kan alımı sırasında normovolemiyi korumak için akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) protokolü uygulanacak Grup ANH hastalarında IV kristaloid (3:1 oranda izotonik) replasmanı yapıldı. Otolog kan alımı sırasında vazopressor protokolü uygulanacak Grup NA hastalarında ise IV noradrenalin (0,01-0,05 mcg/kg/dk) infüzyonu yapılarak hemodinamik stabilizasyon sağlandı. Kardiyopulmoner bypass cerrahisi için standart anestezi prosedürü eşliğinde, otolog kan toplama işleminin başlangıcı (T1), ortası (T2) ve sonu (T3) olmak üzere farklı zaman dilimlerinde PRAM parametreleri (CCE, Ea, dP/dt_{max}, CPO, SVI, CO, CI, SVV, PPV, SB, DAB, MAP, KH) her iki grupta da kayıt altına alındı. Otolog kan toplama prosedürü tamamlandığında veriler kaydedilerek monitörizasyon süreci tamamlandı, postoperatif takipler ile çalışma sonlandırıldı. Sonuçlar istatiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler ve bazal hemodinamik değerler açısından anlamlı bir fark bulunmadı. ANH grubu hastalarının T1, T2 ve T3 zaman dilimlerindeki hemodinamik değerleri karşılaştırıldığında; $dP/dt_{max,}$ CPI ve KH parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). NA grubu hastalarının T1, T2 ve T3 zaman dilimlerindeki hemodinamik değerleri karşılaştırıldığında; $dP/dt_{max,}$ CI, CPI ve PPV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$, $p=0.008$, $p=0.001$, $p<0.001$). İki grubun hemodinamik parametrelerindeki değişimlerin karşılaştırılmasında; dinamik arteriyel elastans parametreler (PPV, SVV) haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İki grubun PPV ve SVV parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P<0.001$, $P=0.008$). Postoperatif 24. saat kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.016$). İki grubun postoperatif klinik ve laboratuvar takip parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Otolog kan toplamada vazopressor infüzyonu tekniğinin klinik pratikte sıklıkla kullanılan ANH tekniğine hemodilüsyon istenmeyen durumlarda alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Otolog kan transfüzyonu, Basınç kayıt analitik yöntemi, MostCare

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Two Different Methods on Pulse Contour Analysis Parameters in Autologous Blood Collection in Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Aim: In our research study, with the benefit of hemodynamic and cardiac data provided via MostCare's pressure recording analytic method (PRAM), it has been aimed to respond to the need for transfusion using the autologous blood collected intaoperatively, and compare two different protocoles (acute normovolemic hemodilution – vasopressor infusion) designed and applied in order to preserve the hemodynamic stable state of a patient during autologous blood collection.

Materials and Method: 40 patients were included in this study for whom cardiopulmonary bypass surgery was planned, who meet the exclusion criteri a for two different protocoles (acute normovolumic hemodilution – vasopressor infusion) to be used during otologous blood collection and PRAM monitoring. Patients who were decided to be non-responsive to volume repletion through passive leg elevation and trandelenburg tests, were randomised into two different study groups as Group ANH (acute normovolumic hemodilution method) (n=20) and Group NA (vasopressor protocole) (n=20). The amount of autologous blood to be collected from the patients were calculated according to the demographic data as well as the hemoglobin-hematocrite values mesured preoperatively and decided as the intraoperative minimum. Patients be longing to Group ANH, who under went the normovolumic hemodilution(ANH) protocole to preserve normovolumic state during autologous blood collection had IV cristalloid (isotonic in the ratio of 3:1) replacement. On the otherhand, IV noradrenaline (0,01-0,05 mcg/kg/min) infusion was used for hemodynamic stability on Group NA patients who under went vasopressor protocole during autologous blood collection. Under the Standard anesthetic procedure for cardiopulmonary bypass surgery, hemodynamic parameter sand PRAM parameters (CCE, Ea, dP/dt_{max}, CPO, SVI, CO, CI, SVV, PPV, SP, DP, MAP, HR) were recorded at differenttimes as the beginning, middle and the end of autologous blood collection procedure. Monitoring and the study was completed,

recording the data as the autologous blood collection procedure was terminated. The results were sttistically analysed.

Findings: There was no significant difference between the groups in terms of demographic data and baseline hemodynamic values. Statistically significant difference was found in terms of dP/dtmax, CPI and HR parameters of ANH group patients in T1, T2, and T3 time periods ($p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). Also, when the hemodynamic values of NA group were compared; statistically significant difference was found in dP/dtmax, CI, CPI and PPV parameters in T1, T2, and T3 time periods ($p<0.001$, $p=0.008$, $p=0.001$, $p<0.001$). The comparison of hemodynamic parameter changes of the two groups shows thatthere was no statistically significant difference except for dynamic arterial elastance parameters (PPV, SVV). A statistically significant difference was found between the PPV and SVV parameters of the two groups ($P<0.001$, $P=0.008$). There was no statistically significant difference between the perioperative clinical and laboratory follow-up parameters of the two groups. A statistically significant difference was found only between postoperative 24th hour creatinine values ($p=0.016$).

Results: This studysuggests that the low-dose vasopressor technique can be used as an alternative method to the ANH technique, which is frequently used in clinical practice, in autologous blood collection.

Keywords: Autologous blood transfusion, pulse pressure control analysis, MostCare

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda allojenik kan kullanımını azaltmaya yönelik birçok farklı farmakolojik ve teknik yöntem uygulansa da kan transfüzyonu ve beraberinde getirdiği sorunlar hala ciddiyetini korumaktadır [1, 2]. Koroner arter bypass cerrahileri heparin uygulanarak yapıldığından, kan transfüzyonu ihtiyacı bu hasta grubunda oldukça yaygındır. Günümüzde donörlerden alınan eritrosit süspansiyonlarının (ES) yarısından çoğu cerrahi işlemler için kullanılmakta bukanın yaklaşık olarak yarısı da kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde yapılan operasyonlarda kullanılmaktadır [3]. KPB operasyonlarında hasta başına transfüze edilen ES, ortalama 0 ile 6,3 paket arasında olup transfüzyon sıklığı % 16 ile % 100 oranında değişmektedir [4].

Allojenik kan kullanımı ile ilgili komplikasyonların sık görülmesi ile kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak için alternatif yöntemler geliştirilmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. Transfüzyona bağlı; alerjik, hemolitik, febril reaksiyonların görülmesi, hepatit, sitomegalovirüs ve human immuno-deficieny virüs gibi enfeksiyonların bulaş riskinin olması, transfüzyon ile ilişkili akut akciğer hasarı sendromu (TRALI) ve immünsupresyon gibi komplikasyonların ortaya çıkabilmesi, ayrıca yüksek maliyet ve etkinliğe dair devam eden şüpheler nedeniyle perioperatif dönemde allojenik kan transfüzyonundan sakınmak önemli bir hedef haline gelmiştir [5, 6].

Allojenik kan transfüzyonunun (AKT) neden olduğu yan etkiler ile ilgili artan bilgiler araştırmacıları perioperatif dönemde otolog kan kullanımının artırılması için çalışmalar yapmaya itmiştir. Allojenik kan transfüzyonunun sıklıkla kullanıldığı açık kalp cerrahilerinde ihtiyacı azaltmaya yönelik; preoperatif otolog kan alımı, intraoperatif ve postoperatif hasta kanının toplanması ve yeniden transfüze edilmesi gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Akut normovolemik hemodilüsyon tekniği (ANH) AKT' den sakınmak veya ihtiyacı azaltmak için geliştirilmiş otolog kan toplama stratejilerinden biridir. ANH tekniği; hastanın anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra periferik bir veni,

arteri veya santral kateterinden kan toplanırken, aynı anda normovolemiyi sağlamak amacıyla asellüler solüsyonlarla volümün replase edilmesi ve gerekli olduğunda operasyon sonunda toplanan kanın hastaya geriverilmesidir [7, 8]. Bu yöntemin bilinen avantajları; enfeksiyon, alloimminüzasyon ve immünsüpresyon riskini azaltması ve donör kanlarının zorunlu hastalarda kullanılarak maliyetlerin düşürülmesi olarak sayılabilir [9, 10]. ANH tekniğiyle alakalı en yaygın tecrübe ve en fazla fayda açık kalp cerrahilerinden elde edilmiş olmakla birlikte, hepatik, gastrointestinal, ortopedik ve vasküler cerrahiler gibi diğer bazı operasyonlarda da bu yöntem sıklıkla kullanılmaktadır [11-14]. Kardiyak açıdan risksiz hastalara nazaran ciddi koroner arter stenozu olan hastalarda kompansatuvar hemodinamik yanıtın yetersiz kalabilmesi nedeniyle ANH yönteminin dikkatle uygulanması önerilmektedir [15].

ANH tekniğinde kullanılan kristaloid ve kolloid sıvılar ve kalp akciğer makinesinde kullanılan prime solüsyonlara bağlı aşırı hemodilüsyon; başta eritrositler olmak üzere kanın şekilli elemanlarında azalmaya yol açar. ANH tekniğinin kullanımına bağlı gelişen dilüsyonel anemi kanın O_2 taşıma kapasitesini azaltarak kan transfüzyonu gereksinimini artırabilir. Yine bu tekniğin kullanımı ile doku O_2 sunumunda azalmaya bağlı olarak organ fonksiyonları ve kognitif fonksiyonlar olumsuz etkilenebilir, osmotik basıncın düşmesi ile doku ve akciğer ödemi gelişebilir ve trombositopeniye veya trombosit disfonksiyonuna neden olarak kardiyak cerrahide kanama miktarı artabilir [16-21]. Bütün bu sebeplerden ötürü hemodilüsyon miktarını hematokrit (Hct) alt sınırı % 28-30 olacak şekilde tutmanın ANH sırasında hemodinamik stabilitenin sürdürülmesi ve doku O_2 sunumunun bozulmaması için oldukça önemli olduğu ileri sürülmüştür [22].

KPB operasyonu geçirecek hastalarda otolog kan toplama işlemi sırasında aşırı hemodilüsyon durumundan kaçınmak için düşük doz vasopressor infüzyonu (Noradrenalin 0,01-0,05 mcg/kg/dk) yönteminin ANH tekniğine alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Kliniğimizde Kalp Cerrahisi Anestezi uygulamalarımızda KBP operasyonu geçirecek hastalarda bu tekniği uygulamaktayız. Yapılan literatür taramalarında, ciddi koroner arter stenozu olan kardiyak riskli hastalarda bu yöntem ile ortaya çıkabilecek olumlu ve olumsuz etkiler

için bir araştırmaya rastlanmamıştır. Aşırı hemodilüsyonun önüne geçmek için kullandığımız bu tekniğin, kardiyak riskli hastalarda meydana getirebileceği pozitif ya da negatif etkilerin detaylı analizi gerekmektedir.

Most-Care'in (VytechHealthTM, Padova, İtalya) Basınç Kayıt Analitik Yöntemi (PRAM), herhangi bir başlangıç kalibrasyonu gerektirmeyen minimal invaziv bir nabız kontür analizi yöntemidir. PRAM, tüm kalp döngüsü boyunca arteriyel basınç dalga analizi yapar ve arteriyel dalganın birkaç milisaniye süren, "kararsızlık noktaları" olarak adlandırılan kısımlarını tanımlar [23]. Bu ayrıntılı monitörizasyonu yapabilmek için saniyede 1000 Hz. analitik çözünürlük kullanır [23-26]. Algoritma, sistemik empedans ve diğer hemodinamik parametreleri elde etmek için pertürbasyon yöntemini kullanarak arteriyel basınç dalgasının tüm kritik noktalarının (Sistolik tepe, Diyastolik tepe, POI, Dikrotik çentik) ayrıntılı analizini sağlar. Bu sayede radyal veya femoral artere yerleştirilen standart bir kateter aracılığıyla kaydedilen basınç sinyalinden sol ventrikül ejeksiyonunu, pulsatil kan akımına karşı koyan arteriyel empedans, arteriyel kompliyans ve periferik damar direnci dahil olmak üzere bir dizi fiziksel değişkeni kullanarak CO, CCE, Ea, SVR, CPO, SVV, PPV ve DO_2 dahil olmak üzere çeşitli hemodinamik parametrelerin hesaplamalarını sağlar.

Açık kalp cerrahisinde perioperatif dönemlerinde uygulanabilecek farklı kan koruma teknikleri bulunmaktadır. Her biri için ayrı avantaj ve dezavantajlar söz konusudur. KPB cerrahilerinde, rutin hemodinamik takip parametrelerin (KTA, SPO_2, Arteriyel tansiyon monitörizasyonu) haricinde ileri hemodinamik monitörizasyon yöntemlerinin (PCM, PRAM) kullanıma girmesi ile otolog kan toplama işlemi gibi hemodinamik durumu ciddi şekilde etkileyebilecek uygulamaların detaylı kardiyak analizleri gerçekleştirilebilir.

Bizim bu çalışmada amacımız; koroner arter bypass cerrahilerinde, MostCare'in basınç kayıt analiz metot ile ileri hemodinamik ve kardiyak verilerin ışığında, hastaların kan transfüzyonu ihtiyacını intraoperatif toplanan otolog kanı ile sağlamak ve otolog kan toplama işlemi sırasında hastanın hemodinamik stabilizasyonunu korumak amacıyla uygulanan iki faklı protokolü (Akut

normovolemik hemodilüsyon-Vazopressor infüzyonu) kardiyak döngü verimliliği olan CCE parametresi ve diğer ileri hemodinamik parametreleri kullanarak karşılaştırmak olacaktır. Ayrıca bu tekniklerin postoperatif kanama ve renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmak da çalışmamızın diğer amaçlarındandır.

2. GENEL BİLGİLER

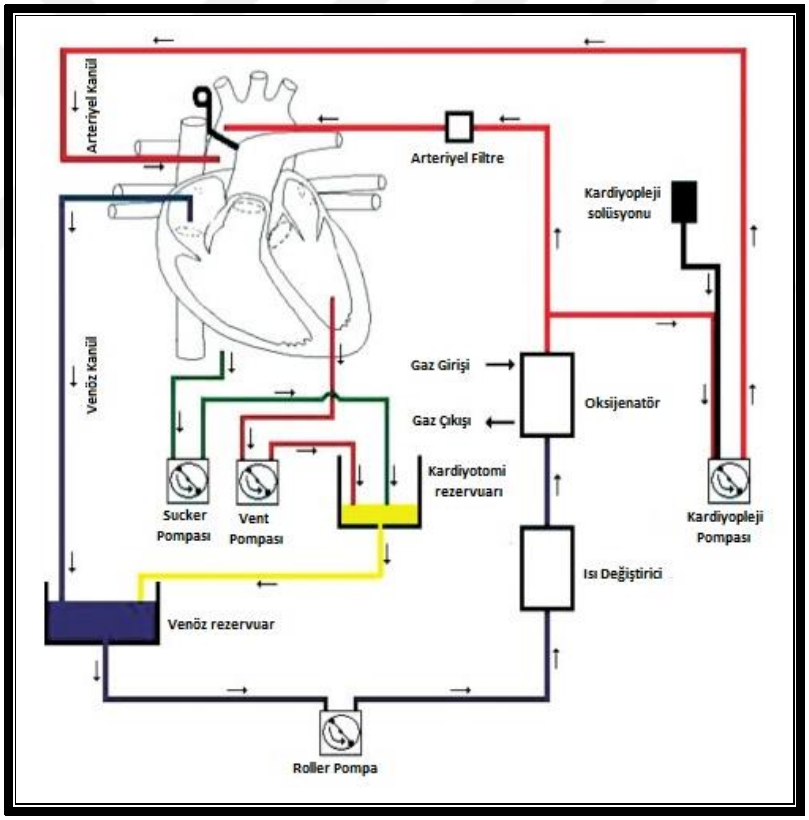
2.1. Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyopulmoner bypass (KPB) kalp cerrahilerinin güvenle yapılabilmesine sağlayan özel bir perfüzyon sistemidir. Bu sistem hasta kanının kalp ve akciğerler bypass edilerek vücudun dışına yönlendirildiği ekstrakorporeal bir dolaşım şeklidir. Santral bir venden alınan hasta kanının vücut dışında filtrasyonu ve kan-gaz değişimi sağlandıktan sonra diğer doku ve organların perfüzyonunu sağlamak üzere arteriyel sistem aracılığıyla vücuda geri döndürülmesi prensibiyle çalışır.

Kardiyovasküler cerrahide koroner damarların anastomozu sırasında oluşacak hemodinamik değişikliklerin daha iyi tolere edilmesi ve cerraha optimum görüş alanının sağlanabilmesi amacıyla kardiyopulmoner sistemin devre dışı kalması sağlanır. KPB' ye bağlı olarak çeşitli organ ve sistemlerde farklı fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilmesine rağmen bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin cerrahi tamirine olanak sağlayan ve genellikle alternatifi olmayan bir yöntemdir. Dünyada yılda yaklaşık 800.000 kişiye KPB cerrahisi uygulanmaktadır.

KBP cerrahisinin uygulanabilmesi için akciğerler ve kalbin durdurulması, bu organ fonksiyonlarının kalp-akciğer makinesi olarak isimlendirilen cihaz tarafından sürdürülmesi gerekmektedir. Bu cihazda akciğerlerin görevini yerine getiren bir oksijenatör ve kalbin görevini üstlenen bir pompa bulunur. Bu sistemde sağ atriyuma konulan tek bir kanül veya süperior vena kava ve inferior vena kavaya konulan iki ayrı kanül aracılığıyla venöz sistemden toplanan hasta kanı yerçekimi etkisiyle venöz rezervuarda toplanır. Toplanan kan özel pompa sistemleriyle oksijenatöre yönlendirilir. Oksijenatörde kan/gaz değişimi yapılıp, ısı değiştirici bölümünde istenen sıcaklığa ayarlandıktan sonra hasta kanı bir filtreden geçirilerek genelde asendan aortaya konulan bir arteriyel kanül ile hastaya geri verilir. Böylece duran kalbe uğramadan gelen venöz kan KPB devresinde toplanır ve oksijenatör vasıtasıyla kan-gaz değişimi yapılarak arteryel sisteme gönderilmiş olur.

Kalp akciğer makinasının temel bileşenleri; kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller, kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan vent sistemi, cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın tekrar sisteme kazandırılmasını sağlayan emici sistem, venöz sistem ve diğer aspirasyon sistemlerinden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar, kanın oksijenasyonunu sağlayacak bir oksijenatör, kanın ısıtılıp-soğutulmasını sağlayan bir ısı değiştirici, kalbin görevini üstlenen bir pompa, partiküllerin temizlenerek sisteme karışma ihtimalinin ortadan kaldırıldığı bir filtre sistemi, filtre edilmiş ve oksijenlenmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller, sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitör sisteminden oluşur [27].



Şekil 1. Kardiyopulmoner bypass sisteminin basitçe şematize edilmesi [27]

Bu sistemler genelde polivinil-klorid, polietilen, titanyum, paslanmaz çelik, teflon gibi immünojenite ve mutajenitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden üretilmektedir. Yabancı yüzeylere teması esnasında kanda meydana gelen staz, türbülans ve kimyasal etkiler en aza indirilmeye çalışılır. KPB

esnasında kanın bu yabancı yüzey ile teması ile kanın şekilli elemanlarında ve kan proteinlerinde hasar kaçınılmazdır. Aynı zamanda KPB esnasında uygulanan hipotermi ve kullanılan büyük hacimli prime solüsyonları trombosit miktarında azalmaya ve trombosit fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. KPB cerrahisinde bu gibi faktörlere bağlı olarak intraoperatif ve postoperatif kanama miktarı artmaktadır.

2.2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu

Kan transfüzyonu özel bir doku nakli olarak tanımlanabilir. Kan grubu antijenlerinin ve sınıflandırma yöntemlerinin 20. yüzyılda bulunması ile kan transfüzyonları tıptaki uygulama alanına dahil olmuştur [28]. Kan transfüzyonlarında amaç kaybedilen kanı yerine koyarak debiyi arttırmak, eksik kan komponentlerini tamamlamak, koagülasyon faktörlerini ve bağışıklık hücrelerini yerine koymak ve hemopoetik sistemi uyarmaktır [29, 30].

Kan ürünleri denilince kandan elde edilen kan komponentleri ve plazma fraksiyon ürünleri olmak üzere tüm terapötik materyaller akla gelmektedir. Kan komponentleri; ES, lökosit, trombosit konsantreleri ile taze donmuş plazma (TDP) ve kriyopresipitattan oluşan hücre ve doku grubunu içermektedir. Dolayısıyla kan, tüm bu ürünlerin elde edilebildiği bir ham maddedir. Kanı oluşturan bu yapılardan herhangi birinin eksikliği oldukça hassas olan organizma dengesinin bozulmasına sebebiyet verir.

Kan transfüzyonlarına bağlı gelişebilecek komplikasyonlar oldukça sık görülmekte olup gereksiz transfüzyondan kaçınmak gerekmektedir. Bir kan komponentinin transfüzyonu klinik durumun dikkatle değerlendirilmesinden sonra yalnızca iyi bir neden varsa yapılmalıdır. Yani, elde edilecek faydanın potansiyel risklerden daha fazla olduğu durumlarda uygulanmalıdır [31].

Allojenik transfüzyonunun temel endikasyonu cerrahiye sekonderkan kaybı ve travmadır [32]. Koroner arter bypass cerrahisi en sık transfüzyon uygulanan kardiyak cerrahidir ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen hastaların yaklaşık %40-70'ine kan transfüzyonu gerekir [33].

2.3. Kan Transfüzyon Reaksiyonları

Kan transfüzyonu yapıldıktan sonraki ilk 24 saat içinde oluşan yan etkilerdir. Erken transfüzyon reaksiyonları immünolojik ve non-immünolojik reaksiyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. İmmünolojik reaksiyonlar, hastaya verilen kan ve kan komponentlerinin hastada antikor oluşumunun uyarılması ile ortaya çıkar. Non-immünolojik reaksiyonlar ise kanın fiziksel ve kimyasal niteliğinden ötürü gelişen reaksiyonlardır [34].

2.3.1. İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları

2.3.1.1. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR)

Çoğunlukla uygunsuz ES transfüzyonunun 15-20 ml sinde antijen ve antikor aktivasyonu ile başlayan ve pıhtılaşma faktörlerinin reaksiyona girdiği endokrin yanıtın başladığı durumdur. AHTR de ateş, titreme, kızarıklık, bulantı, dispne, göğüs ağrısı gibi belirtiler oluşurken, operasyon esnasında anestezi alan hastalarda vücut sıcaklığında artma, taşikardi, arter basıncında ani düşüklük, cerrahi alanda yoğun hemoraji görülebilir. Şok, yaygın intravasküler koagülasyon ve akut böbrek hasarı en ciddi komplikasyonudur.

2.3.1.2. Hemolotik Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları

Transfüzyonun başlamasından sonraki ilk yarım saat ve bir saat arasında görülen ve en sık rastlanan transfüzyon komplikasyonudur. Altında yatan bir sebep olmadan vücut ısısının 1°C den fazla artışı en önemli semptomu sayılabilir.

2.3.1.3. Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı(TRALI)

Sıklıkla transfüzyon bittikten sonraki ilk 6 saatte dispne, ateş, takipne ve siyanoz gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkabilir. Hastanın kardiyak işlevlerinde sorun yaşanmazken bilateral pulmoner ödem tablosu gözlemlenebilir.

2.3.1.4. Allerjik Transfüzyon Reaksiyonu

Çok nadir görülen kaşıntı ve ürtiker gibi basit belirtiler ile başlayıp anjionörotik ödem ve anafilaktik reaksiyon ile seyreden ciddi bir komplikasyondur. Bronkospazm ya da anafilaktik reaksiyon gelişmediği durumlarda antihistaminik verilerek kontrol sağlanabilir ve transfüzyona devam edilebilir.

2.3.1.5. Transfüzyon İlişkili Graft Versus Host Hastalığı (TA-GVHD)

T lenfositleri barındıran kan ve kan ürünlerinin bağışıklık sistemi zayıf olan hastalara transfüze edilmesi ile ortaya çıkan ve büyük olasılık ile ölüm ile sonuçlanan tablo olduğu bildirilmektedir. Başlangıç olarak belirtileri deri döküntüsü, diyare olup bozulmuş karaciğer fonksiyonları, kemik iliği hipoplazisi ise ilerlemiş belirtilerdir. Transfüzyondan 5 ile 30 gün sonra enfeksiyona bağlı nedenler ile hasta kaybedilebilir. TA-GVHD' nin bilinen ve etkili bir tedavisinin olmaması sonucu mortalite oranları çok yüksek seyredip transfüzyonun en riskli komplikasyonu olduğu bilinmektedir.

2.3.2. Non-İmmünolojik Transfüzyon Reaksiyonları

2.3.2.1. Dolaşım Yüklenmesi

Hastanın anemi tablosunu düzeltmek, hematokrit değerini yükseltmek için yapılan transfüzyonların sonucunda kardiyopulmoner dolaşım kapasitesinin üzerine çıkması ile gelişen tablodur. Düşük vücut ağırlıklı konjenital kalp hastalarında, uzun süre derin anemi ile yaşayan ve kalp-akciğer yetmezliği olan hastalarda görülebilir. Kan transfüzyonu esnasında ve sonrasında hipertansiyon, solunum sıkıntısı, öksürük, konjestif kalp yetmezliği (KKY), yaygın periferik ödem klinik belirtileri arasındadır.

2.3.2.2. Transfüzyonun Enfeksiyöz Komplikasyonları

Kan transfüzyonlarının en ciddi ve ölümcül komplikasyonu virüs ve bakteri bulaşından kaynaklanabilir. Bu bakteri ve virüslerin kuluçka süreleri uzun olduğu

için dolaşımda uzun süre kalabilirler. Transfüzyondan sonra hastaları taşıyıcı yapabilirler. Bakteri ve virüsler gibi parazit ve mantarlarda kan transfüzyonu ile bulaşabilir. Enfeksiyon bulaşında virüsler en ön sırayı almaktadırlar. En ölümcül olan virüsler; Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Bağışıklık yetmezliği virüsüdür (Human İmmunodeficieny Virüs=HIV). Bu virüslerin serolojik testleri negatif iken dahi bulaşabilmeleri ve ölümcül sonuçlara yol açmaları kan transfüzyon uygulamasının masum bir işlem olmadığının açık bir göstergesidir.

2.4. Allojenik Kan Transfüzyonuna Alternatif Yöntemler

Allojenik kan transfüzyona bağlı ortaya çıkan yan etkiler ve maliyet artışlarının yanı sıra AKT' nin tam anlamıyla etkili olmadığının yapılan klinik çalışmalarda gösterilmesi alternatif yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur [35, 36]. Transfüzyon ihtiyacının azaltılması için kullanılabilen bu yöntemler preoperatif dönemden başlamak üzere intraoperatif ve postoperatif dönemde de devam edebilmektedir. Yine bu yöntemlerin etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için hasta seçimin ve cerrahi işleme oldukça dikkat edilmelidir.

Allojenik kan transfüzyonuna alternatif yöntemler

1. Otolog kan transfüzyonu teknikleri,
2. Anestezi teknikleri (Normoterminin sağlanması, optimal sıvı replasmanı, kontrollü hipotansiyon, pozisyon uygulamaları, hiperoksik ventilasyon),
3. Tolere edilebilir en düşük Hb seviyelerine inmek
4. Hemostaz ve cerrahi teknik,
5. Preoperatif Eritropoetin kullanımı,
6. Farmakolojik tedavi (Traneksamik asit, Desmopressin, Aprotinin vb.)
7. Yapay O_2 taşıyıcıları,
8. Koagülasyonun monitörizasyonu,
9. Diğer yöntemler (Lokal adrenalin uygulaması, turnike uygulaması).

2.4.1. Otolog Kan Transfüzyonu (OKT)

İlk kez 1818 yılında Blundell tarafından rapor edilmiştir ve cerrahi operasyon sırasında hastadan alınan kanın hastaya retransfüze edilmesi olarak tanımlanır [37]. Transfüzyonla bulaşan hastalıkların tespit edilmesiyle OKT yönteminin son yıllarda kullanımı giderek artmıştır. OKT'nin farklı uygulama metotları olup bunlar ayrı ayrı ya da birlikte yapılabilmektedir. Kanama olasılığı az olan ve beraberinde transfüzyon ihtiyacı açısından düşük ihtimalli cerrahi girişimler OKT için uygun değildir. Örneğin kan transfüzyonu gereksinimi total kalça replasman cerrahilerinde sık olduğundan OKT yöntemleri bu cerrahiler için uygun bir yöntem olabilirken, total diz replasman cerrahilerinde turnike kullanımına bağlı intraoperatif kan kaybı kısıtlı olduğundan OKT uygulamaları etkin olmayacaktır.

2.4.1.1. Otolog Kan Transfüzyonunun Avantajları

- Transfüzyon reaksiyonları görülmez,
- Kan komponentlerine karşı alloimmünizasyon oluşmaz,
- Enfeksiyon bulaş riski çok azdır,
- Uygun hemodilüsyon ile doku O_2 sunumu artar,
- GVHH gelişim riski önlenmiş olur,
- Hastalara cerrahi sırasında hazır kan sağlar,
- Kan bankaları için kaynak sağlar.

2.4.1.2. Otolog Kan Transfüzyonunun Dezavantajları

- Seçili cerrahiler için uygundur,
- Koagülasyon bozukluğuna yol açabilir,
- Kontaminasyon riski taşır,
- Uygunsuz kan toplanması ve aşırı hemodilüsyona bağlı ciddi anemi gelişebilir,
- Uygunsuz teknikler eritrositlerin hemolizine neden olabilir.

2.4.1.3. Otolog Kan Transfüzyonunun Kontrendikasyonları

Oto transfüzyon sistemleri ile hasarlı kan hücreleri ve partiküller etkili bir şekilde elimine edilse de tümör hücreleri ve enfeksiyon ajanlarını transfüzyonunu engellenemez. Otolog kan transfüzyon yöntemleri enfekte vakalarda ve kanser hastalarında bu sebeplerden dolayı tartışmalı olup genellikle kullanılmamaktadırlar.

2.4.1.4. Otolog Kan Transfüzyonunun Uygulanan Cerrahi Girişimler

Kardiyovasküler cerrahiler, omurga cerrahisi, bazı intrakraniyal girişimler, karaciğer rezeksiyonu, primer kalça replasman cerrahileri, radikal prostatektomi, mammoplasti, histerektomi, kolesistektomi, mastektomi, tonsillektomi, sezaryen ve vajinal doğum, plasenta previa gibi kan kaybı beklentisinin yüksek olduğu cerrahilerdir.

2.4.1.5. Otolog Kan Transfüzyonu Teknikleri

a. Preoperatif kan toplanması,
b. İntraoperatif kan korunması ve geri infüzyonu,
c. Postoperatif kan korunması,
d. Akut normovolemik hemodilüsyon,
e. Artırılmış akut normovolemik hemodilüsyon.

Bu metotların kullanımı farklı avantaj ve dezavantajlara neden olabilir. Cerrahiye bağlı kan kaybı beklentisinin yüksek olduğu operasyonlarda birden fazla uygun teknik birlikte kullanılabilmektedir [38].

a. Preoperatif otolog kan toplanması (predonasyon):

Transfüzyon beklentisi yüksek olan elektif cerrahiler öncesinde hastalardan kan alınıp saklanarak bu otolog kanın intraoperatif hastaya geri verilmesi predonasyon olarak tanımlanır. Planlanan operasyon tarihinden 4-5 hafta öncesinden başlayarak en son kan alım zamanı 72 saat olmak üzere belirli periyotlarda (haftalık

ya da 4 günlük aralıklarla) hastalardan otolog kanı alınır ve saklanır [38]. Amerikan Kan Bankaları Birliği Standartlarına göre yaş ve kilo sınırlaması olmadan her otolog kanı alımından önce Hgb değeri 11 g/dl üzerinde olması önerilmektedir [39].

b. İntraoperatif kan korunması ve geri infüzyonu (Cell salvage):

Bu uygulamadaki temel mantık operasyon sahasından özel bir aygıtla aspire edilen kanın yıkama, filtrasyon ve antikoagülasyonu sağlanarak hastaya tekrar infüze edilmesi esasına dayanır. İntraoperatif kayıplar için kardiyotomi sistemi, cannister sistemler, sentrifugal hücre yıkama sistemi (cell-saver), ultrafiltrasyon (hemofiltrasyon) gibi birçok değişik yöntem vardır. Bu yöntemlerin kendi içinde avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Kan kaybının aşırı olduğu cerrahilerde ve kan transfüzyonunun istenmediği durumlarda (Yehova şahitleri) uygulanabilir.

c. Postoperatif kan korunması:

Operasyon sonrası cerrahi drenlerden toplanan hasta kanı yıkama yapılmadan transfüze edilir. Genellikle kardiyovasküler ve ortopedik cerrahiler sonrası koyulan dren kanı kullanılmaktadır. Dren kanı fibrin yıkım ürünlerinden zengin, kısmen hemolizli, dilüe ve yüksek sitokin içeriğine sahip olup ilk 6 saat içinde kullanılmadığı takdirde atılmalıdır. Yüksek miktarlarda kullanımında hipotansiyon ve ateş gibi komplikasyonlar görülebilir.

d. Akut normovolemik hemodilüsyon:

Çalışmamızın ana konularından olan akur normovolemik hemodilüsyon tekniği ile ilgili detaylı bilgi sonraki bölümlerde verilmiştir.

e. Artırılmış akut normovolemik hemodilüsyon:

Yapay O_2 taşıyıcılarının klinik kullanıma girmesiyle birlikte uygulanmaya başlayan yeni bir tekniktir [38, 40]. Preoperatif ANH uygulanması ile başlayıp, intraoperatif yapay O_2 taşıyıcılarının kullanılması ile devam eden ve operasyon

sonunda otolog kanın yeniden transfüzyonunu içeren sürecin bütün aşamalarda normovoleminin korunması esastır [9, 38, 41]. Düşük Hb değerlerine bağlı yetersiz oksijenasyon riskinden kaçınmak için Hb seviyeleri güvenli aralıkta tutulmaya çalışılırken (5,5 gr/dl) O_2 sunumunun bozulmasını engellemek için intraoperatif yapay O_2 taşıyıcıları kullanılmaktadır [42].

2.4.2. Preoperatif Eritropoetin Kullanımı

Anemik hastalar ve kısa sürede büyük miktarda transfüzyon ihtiyacı olan hastalar dışında kullanımı ile eritropoezi artırarak transfüzyon ihtiyacını azaltabilmektedir. Kardiyovasküler cerrahi geçirecek yüksek riskli hasta grubunda predonasyon uygulamaları kontrendike iken, eritropoetin kullanılabilmektedir. Bu uygulamanın dezavantajı maliyetlerinin yüksek olmasıdır.

2.4.3. Farmakolojik Tedavi

KBP operasyonlarında kullanılan ve fizyolojik olmayan materyallere hasta kanının teması sonucunda koagülasyon bozukluğu oluşmaktadır. Temasla birlikte görülen koagülasyon kaskatının aktive olması, fibrinolitik ve inflamasyon yollarının aktive olması ve trombosit agregasyonu gibi patolojiler intraoperatif kanama miktarlarını artırmaktadır. Aprotinin gibi farmakolojik ajanların yapılan çalışmalarda KBP cerrahisinde kanama oranlarını azalttığının gösterilmesi ile birlikte traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asit gibi diğer anti fibrinolitiklere olan ilgi giderek artırmıştır [43, 44].

2.4.4. Anestezi Teknileri

a. **Kontrollü hipotansiyon**: İntraoperatif kardiyak output veya sistemik damar direnci düşürülerek uygulanan “kontrollü hipotansiyon” yöntemi ile cerrahi kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacında azalma sağlanabilir. Kardiyak outputun düşürülmesi doku perfüzyon bozukluğuna neden olabileceği için sistemik damar direncini düşürerek hipotansiyon sağlamak daha çok tercih edilmektedir. Anestezik ajanların doz ayarlaması yapılarak, hipotansif

ilaçlar kullanılarak, hasta pozisyon değişiklikleri ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulamaları ile anestezi sırasında kontrollü hipotansiyon uygulamaları yapılabilmektedir. Normotansif ve sağlıklı kişilerde ortalama arter basıncının (OAB) 50-65 mmHg tutulması güvenli olarak kabul edilmektedir.

b. **Normoterminin sağlanması:** Perioperatif dönemde hipotermiden korunarak kan kaybı ve AKT miktarları düşürülebilir. Yine bu dönemde normoterminin sağlanması postoperatif infeksiyon ve hastanede kalış sürelerini azaltabilir.
c. **Optimal sıvı tedavisi:** Perioperatif ANH uygulanan hastalarda optimal sıvı tedavisini düzenlenmesi intraoperatif kan kayıplarını karşılamada oldukça önemlidir. Hastalara replase edilecek asellüler mayilerin seçimi dekoagülasyon bozukluk riskini en aza indirmek için oldukça önemlidir.

2.4.5. Cerrahi Teknik ve Hemostaz

Her cerrahın kendine göre uyguladığı farklı kanama kontrol yöntemleri ve cerrahi teknikler olmasına rağmen hemostazı sağlamak için ideal bir teknik bulunmamaktadır. Hemostaz uygulaması cilt insizyonu ile başlayıp postoperatif döneme kadar devam etmektedir.

2.4.6. Kabul Edilebilen En Düşük Hemoglobin Seviyelerine İnmek

Hastalarda organ fonksiyon bozukluğuna neden olmayarak düşülebilecek en düşük Hb düzeylerine “kritik Hb” denmektedir. Beyin, kalp ve gastrointestinal sistem gibi hayati dokuların oksijenasyonu bozulmadan kritik Hb değerlerine kadar hastalara transfüzyon yapılmaması ve intravasküler volümün kristaloid veya kolloidlerle sürdürülmesi son zamanlarda savunulan bir görüştür.

2.4.7. Koagülasyonun Monitörizasyonu

Koagülasyonun monitörizasyonu yapılarak transfüzyona rehberlik etmesi ES, TDP ve trombosit transfüzyonu azaltılabilmektedir.

2.4.8. Yapay Oksijen Taşıyıcıları

a. **Modifiye hemoglobinler:** Kanama miktarının fazla olduğu cerrahi girişimlerde kan yerine insan polimerize Hb kullanımı allojenik kan transfüzyon ihtiyacını azaltabilmektedir. KPB sırasında ekstrakorporeal oksijenasyon düzeltmede, doku O_2 sunumunun düzeltilmesinde, hemorajik şok ve elektif cerrahide hemodilüsyon durumlarında, hipovoleminin önlenmesinde, sepsis ve septik şokta, travmada, MI ya da inme durumlarında iskeminin azaltılmasında, organ naklinde, tümör dokusunun radyoterapi ya da kemoterapi için sensitize edilmesinde kullanılabilmektedir.
b. **Perflourokarbonlar:** Akut anemi tedavisinde kullanımları yarar sağlamakla birlikte modifiye hemoglobinlerle birlikte perflurokarbonların günlük kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.5. Akut NormovolemikHemodilüsyon

ANH, anestezi indüksiyonu sonrası hastanın kendi kanının alınıp saklanması ve hastaya perioperatif dönemde tekrar transfüze edilebilmesi için geliştirilmiş, allojenik kan transfüzyon ihtiyacını en aza indirmek için kullanılan bir ototransfüzyon uygulamasıdır. Kan kaybı beklentisinin yüksek olduğu operasyonlarda, hemodilüsyon ile kırmızı kan hücrelerinin total kan volümündeki konsantrasyonu düşürülerek kaybın azaltılabileceği düşüncesi ile geliştirilmiş bir yöntemdir. ANH, ilk olarak Messmer tarafından 1970'li yıllarda klinik uygulamaya girmiştir [45]. İndüksiyondan hemen sonra hastaların periferik bir veninden, santral venöz kataterinden ya da arterinden toplanan otolog kanın antikoagülan içeren torbalarda saklanması ve eş zamanlı olarak normovolemiyi sağlamak amacıyla kristaloid veya kolloidler gibi asellüler solüsyonların replase edilmesi esasına dayanır [7, 8]. İşlem esnasında standart monitörizasyon parametreleri (EKG, KTA, SPO_2, CVP) veya ileri kardiyovasküler hemodinamik monitörizasyon teknikleri ile hasta takipleri sağlanabilir.

ANH sırasında hedef Hct değerleri genellikle %25-30 alt sınır olacak şekilde tutulurken [9], bazı araştırmacılar ılımlı normovolemik hemodilüsyon ile Hct seviyelerinin en fazla %28' lere kadar düşürülmesi gerektiğini önerirler [38, 46]. Daha agresif hemodilüsyon (Hct %15-20) yöntemleri uygun genç ve sağlıklı kişilerin aşırı kanama beklenen büyük ameliyatlarında nadiren uygulanabilir.

Alınacak kan miktarı; cerrahi girişime, hastanın preoperatif intravasküler volüm durumuna ve diğer fizyolojik değişkenlere göre ayarlanır. Pratikte en etkin olanı hastalardan 2-3 Ü kan alınmasıdır. Volüm replasmanı için, aynı anda hastaya kolloid (1:1) ya da kristaloid (1:3) solüsyonları verilir.

Hemodilüsyon sırasındaki toplanan otolog kan kırmızı kan hücreleri, plazma faktörleri ve trombosit içerir. Saklanan hasta kanında biyokimyasal değişiklikler oluşmaz. Oda sıcaklığında muhafaza edilirse trombosit fonksiyonları korunur. Bu yöntem predonasyon yöntemlerinden daha basit ve güvenlidir. Yanlış kan transfüzyonu ihtimali çok azdır.

2.5.1. Akut Normovolemik Hemodilüsyonun Endikasyonları

a. Cerrahi endikasyonları:

- Hct seviyesinin %36'dan büyük olduğu ve 1 lt'den daha fazla kan kaybı beklenen cerrahilerde uygulanabilir [7, 47].

ANH uygulanabilecek cerrahiler:

- Kardiyovasküler: KABG cerrahisi, atrialseptal defekt, kapak replasmanı, kalp transplantasyonu, ventriküler anevrizma onarımı, konjenital kardiyak deformitelerin onarımı
- Vasküler: Major aortik rekonsrüksiyonlar, torako abdominal aortik anevrizma, renal revaskülarizasyon, aorto-femoral ve femoro-popliteal bypass, venöz trombektomi
- Nörocerrahi; AVM rezeksiyonu

- Ortopedik vakalar; Total eklem replasmanı (kalça, diz, omuz), spinal cerrahi, eklem revizyonları, skolyoz cerrahisi
- Organ transplantasyonları; Karaciğer transplantasyonu
- Diğerleri; rüptüre ektopik gebelik, ürolojik girişimler, sezaryen, hepatik ve gastrointestinal operasyonlar, jinekoloji ve radikal kanser cerrahilerinde kullanılmaktadır.

b. Medikal endikasyonları:

- Akut iskemik atak ve subaraknoid kanama
- Ani işitme kaybı
- Akut pankreatit
- Periferik tıkayıcı arter hastalıkları
- Santral retinal arter trombozu

2.5.2. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Kontrendikasyonları

1- Hb < 12gr/dl ve ciddi anemi [7, 38, 48].
2- Hipovolemi
3- EF < %45 ve pulmoner kapiller wedge basıncı > 20mmHg, EKG'de iskemik değişiklikler (ST segment değişiklikleri, Q kaybı, T negatifliği, ventriküler aritmi), unstabil angina ve dinlenme esnasında dispne bulunması [7, 47, 48],
4- Hepatik fonksiyon bozukluğuna sekonder azalmış koagülasyon faktörleri, hiperfibrinolizis, trombosit fonksiyon bozukluğu veya trombositopeni [7, 38],
5- Ciddi obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı [7, 38],
6- Renal fonksiyon bozukluğu [7],
7- Serebral perfüzyonu bozan ciddi karotis arter hastalığı [7, 38],
8- Yetersiz monitörizasyon [7],

9- ANH sırasında ortaya çıkacak komplikasyonları ve kompansatuar mekanizmaları iyi bilen doktor ve yardımcı ekip yokluğunda, bu tekniği uygulamak kontrendikedir [7].

2.5.3. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Avantajları

1- Allojenik kan transfüzyonunu belirgin düzeyde azaltır [49, 50].
2- Dilüsyona sekonder kanın şekilli elemanlarının kanama esnasında kaybı azalır [7, 47, 51, 52].
3- Hemodilüsyon ile birlikte kan viskozitesi ve periferik vasküler direnç azalır. Doku O_2 sunumu artar. [7, 47, 52].
4- Predonasyon yöntemlerinden daha ucuz ve daha kolay bir yöntemdir [50, 53].
5- Depolanmış otolog kanda biyokimyasal değişiklikler gözlenmez [53].
6- Transfüzyona bağlı komplikasyonlar ve yan etkiler ortadan kalkar [5, 53].
7- Operasyon odasında monitörizasyon eşliğinde kan almak kardiyovasküler ve nörolojik bozukluğu olan hastalarda daha güvenilir bir yöntemdir [5].
8- Alınan kan, oda ısısında bekletildiği için trombosit fonksiyonları korunur ve hipotermi gelişmez [5, 7, 38].
9- Alınan kanın operasyonodasında korunması yanlış transfüzyon ihtimalini azaltır [38].
10- Diğer yöntemlere alternatif olarak acil durumlarda ANH uygulanabilir [5].

2.5.4. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Dezavantajları

1- Ekipman ve monitörizasyon gerektirmektedir.
2- Cerrahiden önce zaman kaybına neden olur. Hastalardan 2-4 Ü kan alındığı düşünülürse ortalama 60.6 dk sürmektedir. 500 ml kan yaklaşık olarak 11.9-17.8 dk'da alınmaktadır [50, 54].

Tablo 1. ANH tekniğinin diğer kan koruma metotları ile kıyaslanması [55].

	Allojenik	Otolog predonasyon	Hemodilüsyon	Cell Saver
Enfeksiyon	+++	0	0	+
İmmuno-depresyon	++++	0	0	0
Kontaminasyon	0	0	0	+
Klinik hata	+	+	0	0
Koagülasyon faktörlerinin yokluğu	+++	+	0	++++
Malivet	+++	+++ veya fazla	+	++

2.5.5. Akut Normovolemik Hemodilüsyonunun Sistemik ve Organlar Üzerine Olan Etkileri

Hb'deki akut düşüşü takiben; akım karakteristikleri (reoloji) ve hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler, oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kayması, O_2 ekstraksiyonunda artış gibi kompansatuvar yanıtları ortaya çıkar [7]. Organizmada anemiye bağlı görülen bu fizyolojik değişiklikler; kardiyak debi, hız ve kontraktilitede artma, eritrositten O_2 salınımında artma, kan viskozitesi ve periferik vasküler rezistansta azalma olarak özetlenebilir [8, 56, 57]. Akut eritrosit kaybı ile gelişen kompansatuvar mekanizmalar bu tekniğin güvenilirliğini arttırmaktadır [8].

Koroner fizyoloji ve kardiyak hemodinamiye etkisi: Hemodilüsyon sırasında viskozitenin azalması ve koroner damarların dilatasyonuna bağlı olarak miyokardiyal ve koroner kan akımında artış gözlenir ve normal koroner sirkülasyon korunur. Hemodilüsyon uygulaması koroner arter hastalarında mevcut bölgesel miyokardiyal iskemi nedeniyle oldukça dikkat gerektirir. Orta dereceli hemodilüsyon uygulamaları, global ve bölgesel olarak miyokard fonksiyonunu artırmak için koroner arter hastalarında fayda sağlayabilir. Hemodilüsyon ile kardiyak outputdaki (KO) artış bu hasta grubunda sınırlı olabilir. Beraberinde diğer organ sistem patolojileri ve KKY bulunması hemodilüsyona olan toleransı etkilemektedir.

ANH ile ortaya çıkan ve üzerinde en çok durulan kompansatuvar mekanizma KO artışıdır [7, 38]. Dolaşım viskozitesinin azalması ve sempatik stimülasyonla birlikte kardiyak debide artış görülür [7, 38]. % 25-30 Hct değerleri arasındayken kan viskozitesinin azalması kardiyak debi artışı üzerine daha belirgin etki gösterirken, % 25'in altına düştüğünde daha az fayda sağlamaktadır [8]. ANH' de vasküler rezistans azalırken, kan viskozitesinin azalması ile birlikte venöz dönüş artar.

Hct düşüşüne bağlı doku O_2 transportundaki azalma CO'da ki artışla kompanse edilmeye çalışılır. Normal şartlar artında CO artışı miyokardiyal kontraktilitede bir değişiklik olmadan meydana gelir [8, 58]. Kardiyak debideki artış miktarının, hemodilüsyon oranı ve Hb seviyesi ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır [59, 60]. CO artışı hastanın kendisine, anesteziye ve uyanıklık durumuna göre değişkenlik gösterir. CO artışı oksijen taşımayan asellüler solüsyonların çeşidinden minimal düzeyde etkilenir (HES, dekstran,albumin, kristaloidler gibi).

Perioperatif kalp hızını etkileyen birçok faktör olmasına rağmen, ANH sırasında kalp hızı stabil seyretmektedir. ANH sırasında anestezi derinliği ve cerrahi stimülasyon gibi kalp hızını etkileyen temel faktörler stabil durumdayken kalp hızında artış gözlenmesi hipovolemiyi mutlaka düşündürmelidir.

Eritrosit miktarında azalma ile periferik vasküler dirençte orantılı bir düşüş görülür[7]. Periferik dirençteki bu düşüş afterloadı azaltır, dolayısı ile sol ventrikül performansında artış gözlenir [61]. Hemodilüsyon ile periferik dirençteki düşme; refleks vazodilatasyona veya endojen NO salınımı gibi, lokal regülatör faktörlere bağlı olabilir [62]. Artan kardiyak sempatik stimülasyon da bu etkinin oluşumunda rol alabilir [8].

Oksijenizasyona etkisi: Hb'in temel fonksiyonu doku O_2 dağılımını sağlamaktır. Doku O_2 sunumu CO ve arteriyel O_2 içeriğine bağlıdır. ANH dilüsyona bağlı arteriyel O_2 içeriğini azaltmasına rağmen hemodinamik ve reolojik değişiklikler, O2 ekstraksiyonun artması ve oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin

sağa kayması gibi çeşitli kompansatuar mekanizmalarla sistemik O_2 transportu korunur [56, 58, 63].

Hemodilüsyon sırasında doku O_2 tüketimi de etkilenmektedir. Derin anestezi sırasında dokuların O_2 tüketimi azalır ve düşük Hct seviyeleri bu sayede daha iyi tolere edilebilir. Bu nedenle hemodilüsyon uygulamalarının postoperatif dönemle kıyaslandığında anestezi ve cerrahi sırasında daha iyi tolere edilebileceği söylenebilir.

Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisine etkisi: 2,3-DPG artışı periferik dolaşımda O_2'nin eritrositten ayrılmasını kolaylaştırır ve doku oksijenizasyonunu iyileştirir. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan 2,3-DPG artışına, ANH'nin neden olduğuna dair kanıtlanmış bir çalışma bulunmamaktadır [64, 65].

Koagülasyona etkisi: Hemodilüsyonile birlikte kanın tüm içeriklerinde olduğu gibi koagülasyon faktörlerinde de azalma meydana gelir. Viskozitenin azalması kapiller kan dolaşımını artırır ve beraberinde koagülasyon faktörlerindede azalma cerrahi sahadan kan kaybı artışlarına neden olur. Yapılan bir çalışmada; Hct %39'dan %25'e düştüğünde; trombositte %30 azalma ve fibrinojende %23 azalma görülmüştür [66]. Bu durum cerrahi kanamada artışa neden olmamakla birlikte, aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) protrombin zamanını (PT) hafif derecede uzatmaktadır.

2.5.6. Uygun Hasta Seçimi

%25'ten fazla kan kaybı beklenen ve Hb seviyeleri uygun her cerrahide hemodilüsyon uygulanabilir. Sağlıklı erişkinlerin yanı sıra, çocuklar [67-71] ve yaşlılarda da [67, 72] bu teknik başarıyla kullanılabilmektedir. ANH uygulanacak hastaların yaşından ziyade sağlık durumlarının daha önemli olduğu yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur [38]. ANH tekniğinin uygulanabileceği hasta profilini kısaca özetlersek;

- Preoperatif Hb> 12 g/dl olan hastalar,
- 1-2 lt'den fazla cerrahi kanama beklenen girişimler,
- İskemik kalp hastalığı olan hastalar,
- Obstrüktif ya da restriktif akciğer hastalığı olmayanlar,
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayanlar,
- Böbrek fonksiyonları normal olanlar,
- Kan basıncı regüle olanlar,
- Pıhtılaşma profili normal olan hastalardır.

2.5.7. Kritik Hemodilüsyon Seviyesi

Kritik Hct değeri hastaların kişisel faktörlerine göre değişkenlik gösterip hemodilüsyon için net bir Hct değeri olmadığı yapılan klinik deneylerde gösterilmiştir. Hastaların akut anemiyi tolerans kabiliyeti, büyük oranda yeterli intravasküler volüm ile birlikte başta kardiyovasküler ve pulmoner sistem olmak üzere diğer sistemlerin genel durumuyla ilişkilidir. Hemodilüsyon esnasında yeterli intravasküler volüm korunamaz ise doku perfüzyonu bozulur ve anaerobik metabolizma başlar [7].

Kritik Hct seviyesi, hastaların düşük arteriyel O_2 içeriği kompanse edebilme kabiliyetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Normovolemi ve O_2 konsantrasyonu korunduğu sürece, olguların büyük bir kısmı %20'lere kadar olan Hct seviyelerini iyi tolere eder ve doku oksijenasyonu bozulmaz [73]. Ancak ANH esnasında ani büyük kan kayıpları ve oksijenasyondaki herhangi bir bozukluk kompansatuvar mekanizmalara rağmen doku perfüzyonunu bozabilir.

Sağlıklı genç erişkinlerin Hb 3 gr/dl kadar olan düşüşleri tolere edebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte ANH uygulamalarında optimal sınırın %30 Hct, tolere edilebilen sınır %20 Hct, kritik sınır ise %10 Hct olarak kabul görmüştür [74]. Klinik pratikte %20 Hct değerleri önerilse de ani kanamalara karşı tedbir amacıyla hedef Hct değerlerini %25'lerde tutmak uygulayıcılara güvenli bir aralık sağlayacaktır.

KAH olgularında en düşük Hct seviyesi, EKG'de ST segment değişikliği gibi iskemik patolojilere neden olabileceğinden daha üst sınırlarda tutulmalıdır [5]. KO artışının istenmediği ya da hasta tarafından gerçekleştirilemediği kardiyak riskli hasta grubunda düşük Hct değerleri tehlike oluşturabilir.

2.5.8. Akut Normovolemik Hemodilüsyonda Teknik

Kanın toplanması: Hemodilüsyonun derecesi; hastanın preoperatif koşulları, tahmin edilen kanama miktarı, vücut yüzey alanı ve cerrahinin süresine göre belirlenir. Cerrahi girişimden önce Hct değeri %36'dan yüksek olan hastalardan 10-15 ml/kg veya ortalama 1500-200 ml kadar otolog kanı toplanır. Ya da gross formülüne göre hastalardan ne kadar kan alınabileceği hesaplanabilmektedir [56, 57, 75]. Hastalardan alınacak kan miktarı belirlendikten sonra cerrahi kayıpları engellemek için anestezi indüksiyonundan önce veya hemen sonra işlem yapılmalıdır. Gross formülüne göre;

$$\text{Alınacak kan miktarı} = \frac{\text{Hct1 - Hct2}}{\text{Ortalama Hct}} \times \text{EBV}$$

Hct1: HastaHct, Hct2: Hedef Hct, EBV: Hastanın tahmini kan volümü

Tablo 2. Vücut ağırlığı ve Hct değerlerine göre alınabilecek maksimum ünite kan miktarı [76].

	Vücut Ağırlığı (kg)			
Hct	50	60	70	80
%35	1	2	2	3
%40	2	3	4	
%45	3	4		
%50	4			

Dilüentler: Hemodilüsyon sırasında normovoleminin sağlanması işlemin güvenle yapılabilmesi için kritik bir durumdur. Bu amaçla hastalardan kan alınırken uygun volümde kristaloid veya kolloid solüsyonları aynı anda replase edilir. İşlem

sırasında kalbin izovolemik doluşu devam ettirildiği sürece kompansatuar mekanizmalardan biri olan CO artışı kolloid veya kristaloidlere göre değişkenlik göstermez [8]. Normovolemiyi devam ettirmek için kristaloid kullanılacak ise, ekstravasküler redistribüsyonundan dolayı kristaloid solüsyonun volümü alınan kan volümünün en az 3 katı kadar olmalıdır [5, 7, 38]. Kristaloidler kolloidlere göre daha ucuzdur ve daha iyi diürez sağlarlar. Eğer normovolemiyi sürdürmek için kolloid mayi (%5 Human Albumin, Dekstran 60-70, HES 200-400 gibi) uygulanacak ise replase edilecek miktar hastalardan alınan kan volümüyle aynı olmalıdır. Kolloidler, kristaloidlere göre daha fazla intravasküler retansiyon avantajına sahiptir ki bu daha az replasman yapılması anlamına gelir.

Travmatize dokularda 3. boşluğa sıvı sekestrasyonu olacağı unutulmamalı hastalara replasman yapılırken hissedilmeyen bu kayıplar göz önünde bulundurularak ekstra mayi replasmanı yapılmalıdır.

Aletler: Kan alınması ve volüm replasmanı birlikte uygulanmak zorunda olduğu için normovolemiyi korumak amacıyla hastalara yeterli venöz yol sağlanmalıdır. Bu işlem için ideal olanı iki ya da daha fazla geniş periferik venöz damar yolu açılması ve stabilitesinin sağlanmasıdır.

Hastalardan kan toplama işlemi ise santral bir venöz katater, periferik geniş bir ven veya arteryel kanül aracılığıyla yapılmaktadır. Periferik ven olarak antekübital saha önerilmez çünkü bu bölgede ki zayıf kan akımı sıklıkla pıhtılaşmaya neden olur [38]. Kan alınırken arter tercih edilecekse en sık radial arter kullanılır.

Kan, genellikle içerisinde CPDA gibi antikoagülan bulunduran standart kan torbalarında toplanır. Her torbaya en az 300 ml, en fazlada 450 ml olacak şekilde kan alınarak uygun kan-antikoagülan karışımı sağlanmalıdır. Alınan kan miktarını doğru tespit etmek için çeşitli skalalar kullanılabilir. Kan ve antikoagülan karışımını sağlamak için aralıklı olarak toplama torbaları çalkalanmalıdır.

Akut normovolemik hemodilüsyon sırasında monitorize edilen parametreler:

- Periferik O_2 saturasyonutakibi için pulse oksimetre,
- Kardiyak atım ve hız takibi için EKG,
- Oksijenizasyon-ventilasyon yeterliliği, asit-baz durumu, doku oksijen sunumu (DO_2), Hct ve direkt kan basıncı takibi için arteriyel kateterizasyon,
- CO ölçmek için pulmoner arter kateteri veya nabız kontur analiz yöntemleri [56],
- Yeterli sıvı resüsitasyonu takibi ve santral venöz basınç (CVP) ölçmek için santral venöz kateter,
- Ventilasyonun yeterliliği ve indirekt karbon monoksit takibi için kapnograf,
- İdrar çıkışını takip için üriner kateter takılmalıdır.

Saklama: Kan alınırken pıhtılaşmayı önlemek için kan ile antikoagülanın torba içinde karışımı sağlanmalıdır. Her torbada hastanın adı, protokol numarası, kaçıncı torba olduğu, kanın alınma zamanı ve otolog kanı olduğu not edilmelidir. Trombosit fonksiyonlarını korumak için toplanan kan operasyon odasında tutulmalı, eğer transfüzyon için 6 saatten fazla bekletilmesi gerekiyorsa buzdolabında saklanmalıdır [7]. Buzdolabında saklanan otolog kanı en fazla 24 saat içinde kullanılmalıdır.

Transfüzyon: Alınan otolog kan, transfüzyon gereksinimi olduğunda veya majör cerrahi kanama ortadan kalktıysa hastalara geri verilebilir. Toplanan kan, alınma sırasının tersi şekilde olacak sıralamayla hastalara geri verilir. Yani en yüksek eritrosit, pıhtılaşma faktörleri ve trombosit içeren ilk kan ünitesien son transfüze edilmelidir. Tüm kan üniteleri hastalara geri verilecekse bu sıralamaya dikkat edilir.

2.5.9. Akut Normovolemik Hemodilüsyonun Komplikasyonları

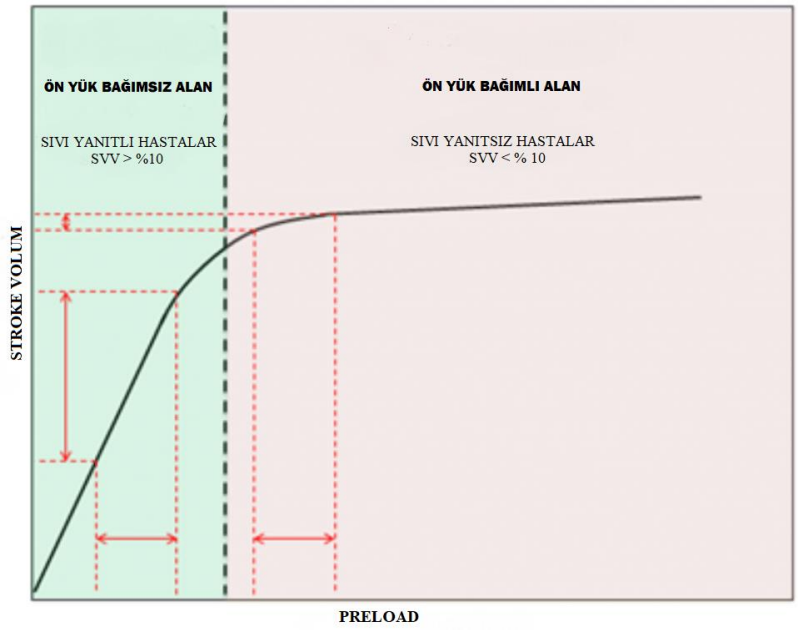
Aşırı hemodilüsyon, hipotansiyon ve hipovolemi bu işleme bağlı sıklıkla ortaya çıkan komplikasyonlardır. CO artışına sekonder miyokardın O_2 kullanımı artarken, hemodilüsyonla birlikte miyokarda gelen kandaki O_2 içeriği azalabilir. Hipovolemiye bağlı taşikardi ve azalmış CO, miyokardın O_2 sunum-kullanım ilişkisini daha da bozabilir. Hipovolemide preload azalacağı için CO korunamaz ve O_2 sunumu yetersiz hale gelir. Taşikardi hipovoleminin önemli bir bulgusu olup tespit edildiğinde hemen düzeltilmelidir.

Serebral hipoksi görülen en önemli komplikasyonlarından biridir [38, 77]. Serebrovasküler hastalık düşünülen bazı yaşlı olgularda, hemodilüsyon ile düşülen 7-9 gr/dl Hb seviyelerinin nörolojik disfonksiyona neden olmadığı bildirilmiştir [78, 79]. Hct değerlerinin %5-10'a kadar düşürüldüğü hayvan çalışmalarında ise serebral fonksiyonların etkilenmeyebileceği gösterilmiştir [80].

Kapiller kan akımına bağlı artmış kanama ve pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonuna bağlı koagülopati hemodilüsyonun diğer komplikasyonlarıdır.

2.6. Sıvı Yanıtlılığının Değerlendirilmesi

İntravenöz bolus sıvı uygulaması sonrası oluşan önyük artışı atım hacminde ya da kalp debisinde kayda değer artış meydana getirmesine sıvı yanıtlılığı denir. Kristaloid veya kolloid sıvıların 250-500 ml uygulanmasını takiben gelişen %10-15'lik kalp debisi veya atım hacminde artış sıvı yanıtlılığı mevcudiyetini gösterir [81]. Bu durumun nedenini anlamak için Frank-Starling eğrisini anlamak gerekmektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Frank-Starling eğrisi; Ön yük – Atım hacim ilişkisi

Ön yük ile atım hacmi arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin eğrisel bir şekil izlediği göz önüne alındığında ön yükteki belirli bir artışa karşılık atım hacminde daha büyük bir artış olacaktır. Grafikteki bu kısım 'sıvı yanıtlı bölge' olarak kabul edilebilir. Eğrinin plato kısmı, hacim genişlemesinin atım hacminde önemli değişiklikler yaratmayacağı 'sıvı yanıtsız bölge' olarak tanımlanabilir. Frank-Starling eğrisinin plato kısmında uygulanan sıvı yüklemeleri, sol ventrikül fonksiyonu bu alanda zaten maksimum düzeye ulaştığı için kalp debisi üzerinde minimal değişikliklere yol açar ve yüklenmeye bağlı doku ödemine neden olabilir. Günlük uygulamada klinisyen, hastanın Frank-Starling eğrisinin ön yüke bağımlı alanda mı yoksa ön yükten bağımsız alanındamı bulunduğunu gösteren birkaç hemodinamik değişkeni değerlendirir. Bu araçlar, hacim genişlemesinin, hemodinamiye etkisini tahmin etmek için kullanılır [82].

Sıvı tedavisine cevap veren hastaları (sıvı yanıtlı olanlar), hacim genişlemesinden fayda görmeyenler (sıvı yanıtsız olanlar) ve sıvı yüklenmesinin zararlı olabileceği hastaları belirlemek için çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu amaçla, kardiyak ön yükün 'statik' belirteçleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bununla birlikte birçok çalışma, kardiyak ön yükün basınç ve hacim belirteçlerinin sıvı yanıtını tahmin etmede başarılı olamadığını göstermiştir. Önyük tepkisini

değerlendirmek için ‘dinamik’ belirteçler geliştirilmesinin nedeni budur. Arteriyel nabız basıncının ve atım hacminin solunuma bağlı gösterdiği değişiklikler (PPV ve SVV) ilk olarak bu amaç için kullanılmıştır.

Bununla birlikte bu dinamik parametreler çeşitli sınırlamalara sahiptir. Bu gibi durumlarda sıvı yanıtlılığını değerlendirmede pasif bacak kaldırma, ekspirasyon sonu oklüzyon testi veya mini sıvı yüklemesi gibi alternatif yöntemler geliştirilmiştir [83].

2.6.1. Kardiak Ön Yükün Belirlenmesinde Statik Yöntemler

2.6.1.1. Santral Venöz Basınç

Vena kava basıncının bir ölçüsü olan santral venöz basınç (CVP), ön yük ve sağ atriyal basıncın tahmini olarak kullanılmıştır. Santral ven basıncı, internal juguler ven yoluyla ilerletilen ve superior vena kavaya yerleştirilen bir santral venöz kateter kullanılarak ölçülmektedir [84]. Yapılan sistematik incelemeler sonucunda CVP ve önyük arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığı, hastaların sıvı yanıtlılığı ve intravasküler hacim değerlendirilmesinde kötü bir gösterge olduğu ortaya konmuştur [85].

2.6.1.2. Pulmoner Kapiller Kama Basıncı

Pulmoner kapiller kama basıncı (PCwP) sıklıkla sol ventrikül dolumunu değerlendirmek ve sol atriyal basıncı takip etmek için kullanılır. Swan-Ganz kateterinin santral bir venöz damara yerleştirilmesi ve kateterin pulmoner arterin bir dalına ilerletilmesiyle ölçülür. Kataterin balonu daha sonra şişirilir, buda pulmoner arterin dalını tıkar ve ardından sol atriyumun basıncına yakın bir basınç ölçülmesini sağlar [86]. Yapılan birçok araştırma PCwP’ nin, CVP’de olduğu gibi kritik hastalarda ön yükve sıvı yanıtlılığının değerlendirmesinde yetersiz olduğu gösterilmiştir [85, 87].

2.6.2. Kardiak Ön Yükün Belirlenmesinde Dinamik Yöntemler

Dinamik basınç ölçüm yöntemleri, spontan solunum veya pozitif basınçlı mekanik ventilasyonun intratorasik basınç üzerinde yaptığı değişikliklere bağlı olarak her kardiyak atımda ortaya çıkan venöz dönüş değişikliklerini ve buna atım hacminin verdiği yanıtları inceler. Bu şekilde hastaların sıvı yanıtlılığı değerlendirilmeye çalışılır. Hastaların preload değişimine verdiği yanıtı ön görebildiği için sıvı tedavisini yönlendirmede dinamik yöntemler son yıllarda daha ön plana çıkmıştır [88].

2.6.2.1. Nabız Kontur Analizi

Nabız dalga analizi (Pulse Contour Analysis - PCA), arteriyel basınç dalga formunun sistolik bölümünün altındaki alanın atım hacmi (SV) ile orantılı olduğu ilkesine dayanır. İlk olarak 1904'te Erlanger ve Hooker tarafından tanımlanmış ve CO'un arteriyel nabız basıncı ile orantılı olduğunu öne sürülmüştür [89]. Bu yöntemde eğri altında kalan alan ejeksiyon fazının sonuna kadar ölçülür ve aort empedansına bölünerek atım hacmi hesaplanır. Nabız basıncı, kardiyak atım hacmi ile doğru orantılı iken vasküler kompliyans ile ters orantılıdır. Vasküler kompliyans; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi gibi parametreler kullanılarak hesaplanabilir. Bu şekilde nabız dalgasının detaylı analizi sonucunda SV ve CO hesaplanabilir [90].

Pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda nabız dalga analizi yöntemi ile atım hacmi varyasyonu (SVV) ve nabız basıncı varyasyonu (PPV) hesaplanarak sıvı yanıtı tahmininde kullanılabilir. Arteryel dalga analizinde atımdan atıma varyasyon düzeyi arttıkça hastaların sıvı tedavisine daha dramatik yanıt vereceği düşünülür.

Nabız basıncı varyasyonu (PPV):

PPV, pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda solunum siklusu sürecinde nabız basıncında ortaya çıkan değişim olarak tanımlanır. Her solunum döngüsünde maksimum nabız basıncından minimum basıncının çıkarılıp, ortalama

nabız basıncına bölünmesiyle hesaplanır. İntravasküler hacim arttıkça bu değişim azalır. %15 üzerindeki değişim oranı hastanın sıvı yanıtlı olduğunu düşündürür. Daha detaylı olarak PRAM parametreleri kısmında bahsedilecektir.

Atım hacmi değişimi (SVV):

SVV, pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda, solunum siklus boyunca atım hacminde ortaya çıkan değişim olarak tanımlanır. Her solunum döngüsünde maksimum atım hacminden minimum atım hacmi çıkarılıp, ortalama atım hacmine bölünmesiyle hesaplanır. İntravasküler hacim arttıkça bu değişim azalır. %15 üzerindeki değişim oranı hastanın sıvı tedavisine yanıt vereceğini düşündürür. Daha detaylı olarak PRAM parametreleri kısmında bahsedilecektir.

2.6.2.2. Ekspirium Sonu Oklüzyon Testi (ESOT)

ESOT, ventile edilen hastalarda sıvı yanıtını tahmin etmek için kalp-akciğer etkileşimlerinden yararlanan ve preload bağımlı bir yöntemdir. 15 saniyelik bir ekspiryum sonu oklüzyonu sırasında Nabız Kontur Analizi cihazı tarafından ölçülen kardiyak indekste %5'ten fazla bir artış hastanın sıvı yanıtlı olduğunu iyi bir şekilde tahmin eder [91]. Kısa bir test olması nedeniyle ESOT, hemodinamik yanıtı değerlendirmek için gerçek zamanlı bir hemodinamik monitorizasyon gerektirir. Kardiyak aritmisi veya ventilatörün spontan tetiklemesi olan hastalardada kullanılabilir.

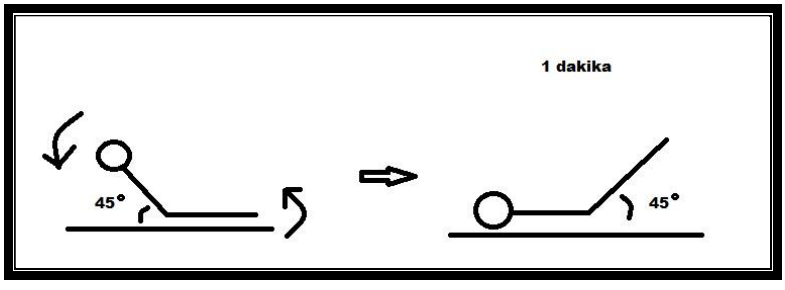
2.6.2.3. Mini Sıvı Yükleme Testi

Klasik sıvı yükleme; 300-500 ml sıvının infüzyonuyla yapılır [92]. Bu hacimlerde yapılan infüzyonlar geri dönüşü olmaması sebebi ile özellikle günde birkaç kez tekrarlandığında sıvı yüklenmesine neden olabilir. Bu nedenle, 100 ml'lik hızlı (1 dakika) infüzyondan oluşan bir ‘mini’ sıvı yüklemesi ekokardiyografik incelemelerle sıvı yanıtlılığını değerlendirmede kullanılabilir [93].

2.6.2.4. Pasif Bacak Kaldırma Testi (PBKT)

Dinamik tekniklerin klinik pratikte en önemli kısıtlayıcı faktörü pozitif basınçlı mekanik ventilasyon gerektirmesidir. Pasif bacak kaldırma testi, spontan soluyan hastalarda sıvı yanıtlılığını değerlendirmek içingeliştirilmiştir [94]. Benzer şekilde, kardiyak aritmi ve düşük hacimli ventilasyon gibi dinamik tekniklerle sıvı yanıtlılığını değerlendirmenin yetersiz olduğu durumlarda da bu teknik kullanılabilir [95].

PBK testi, yer çekimi etkisiyle vücudun alt yarısında toplanan kanın santral dolaşıma katılmasını sağlayan geri döndürülebilir ve uygulaması kolay bir yöntemdir. Kanın alt ekstremitelerden toraksa geçişiyle venöz dönüşte bir artış meydana gelir. Böylece preloadı arttırarak atım hacminin artmasına dolayısıyla kardiyak outputun artmasına yol açar [96, 97]. Hasta önce 45° yarı oturur pozisyondadır. Hastanın başının indirilmesi ve bacakların 45° yukarı kaldırılması ile oluşturulan ikinci pozisyonda, SV ve CO'da meydana gelen artış sıvı yanıtının belirlenmesinde iyi bir göstergedir. Bu manevra ile 300-500 ml volümdeki alt ekstremite kanı intratorasik alana geçer ve bolus sıvı tedavisinin etkileri taklit edilmiş olur [98]. Hem spontan soluyan hem de mekanik ventile edilen hastalarda uygulanabilmesi bu tekniğin önemli bir avantajdır [99]. Sıvı infüzyonunu taklit eden etkileri hızla ortadan kaybolur ve bu şekilde gereksiz sıvı replasmanı nedeniyle oluşabilecek yüklenmenin önüne geçilebilir [95].



Şekil 3. Pasif bacak kaldırma tekniği [95]

Bu avantajlarının yanı sıra PBK tekniğinin beraberinde getirdiği dezavantajları da mevcuttur. Uygulama esnasında hasta ajitasyonuna bağlı sempatik yanıt ortaya çıkabilir. Yine uygulama sırasında pozisyon değişikliği nedeniyle

bronşiyal sekresyonlar öksürmeye sebep olabilir. Yapılan çalışmalarda intraabdominal basıncın arttığı durumlarında PBKT'nin yanlış sonuçlar verebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [95]. Pozisyon değişikliğinin sakıncalı olduğu travma hastalarında ve alt ekstremite amputasyonu gibi durumlarda PBKT tercih edilmez [100]. Alt ekstremitede kompresif sargı bulunan ve derin ven trombozu olan hastalarda da PBKT uygulanmaz [101].

Critical Care'de yayınlanan 2015 tarihli bir makalede, PBK ile ilgili bazı durumlara dikkat çekilmiştir. Özellikle alt ekstremitede biriken kanın volüm olarak tamamından yararlanmak için manevranın başlangıç pozisyonunu, supin pozisyondan ziyade yarı-oturur pozisyonda ayarlamak gerektiği belirtilmiştir. PBK'ya bağlı hemodinamik değişiklikler ortalama 1 dk sonrasında ortadan kalkacağı için ölçümlerin bu süre içerisinde yapılması önerilmiştir. Yine manevra sırasında sempatik aktivasyona bağlı öksürük, ağrı veya uyanıklıkla ilişkili değişikliklerin ölçümleri etkileyebileceği vurgulanmıştır [95].

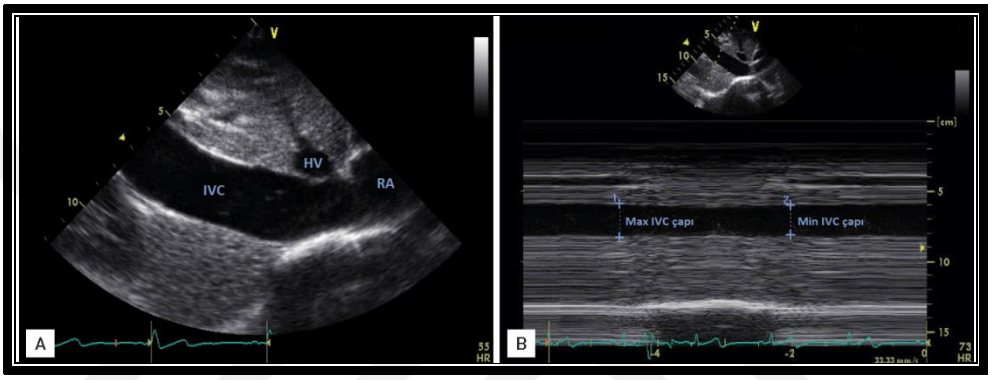
2.6.3. İnferior Vena Kava Çapı

IVC; intravasküler volüm, solunum değişikliklerive sağ ventrikül fonksiyonuna bağlı olarak majör çap değişiklikleri gösterebilen büyük bir vendir [102]. Dolayısıyla intravasküler volüm değerlendirilmesi için IVC çap ölçümleri yapılabilir [103].

IVC, ultrasonografik görüntülenebilir ve pratik bir şekilde çap ölçümleri yapılabilir. IVC çapının küçük olması intravasküler volümün düşük olduğunu düşündürürken çapın büyük olması ise sağ atrium basıncındaki artışın bir yansıması olabilir. Yapılan çalışmalarda, 2cm üzerinde ölçülen maksimum IVC çapının, sağ atriyum basıncının 10 mmHg olduğu durumlarla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [104-106]. 2015 yılında Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu tarafından yayınlanan kılavuzda; 2.1cm'nin üzerinde IVC çapının mevcudiyeti ve spontan inspiryumla %50'den fazla kollaps görülmemesi, yüksek sağ atrium basıncını gösterdiği belirtilmiştir [107].

IVC ölçümlerinde farklı anatomik yaklaşımlar kullanılmakla birlikte genel olarak subksifoid transabdominal görüntüleme yapılır. İntraoperatif değerlendirmelerde tronstorasik özefageal görüntüleme sıklıkla tercih edilmektedir.

IVC çapı, santral venöz basıncın bir yansımasıdır. Dolayısıyla hemodinamik durum değerlendirmesinde CVP ölçümü ile benzer kısıtlılıklara sahiptir [4]. Hasta pozisyon değişiklikleri ve solunumla IVC çap ölçümü değişkenlik gösterebilir. IVC çap ölçümleri ciddi triküspit yetmezliğinde güvenilir sonuçlar vermeyebilir [103].



Şekil 4. IVC çap ölçümü ultrasonografik görüntüsü

2.7. Hemodinamik Monitorizasyon

Kardiyovasküler cerrahilerde hemodinamik monitorizasyon anlık durumun değerlendirilmesinde ve uygulanan tedavinin yönlendirilmesinde büyük önem taşır. Hemodinamik monitörizasyon da esas hedef kardiyak outputun belirlenmesi ve doku oksijenasyonunun sağlanmasıdır.

Kalp debisi ölçümü için invaziv ve noninvaziv ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerin uygulama şekilleri farklılıklar gösterirken birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Pulmoner arter kateteri aracılığıyla pulmoner arter termodilüsyon yöntemi (ThD), kardiyak outputu izleme için altın standart olarak kabul edilir [108].

Hemodinamik monitorizasyondan kullanılan yöntemler;

İnvaziv yöntemler

- Fick yöntemi
- Dilüsyon yöntemleri (Termodilüsyon yöntemleri (PICCO), Floresan dilüsyonu, Boya dilüsyon yöntemi, Lityum dilüsyon yöntemi)
- Kontrast ve radyonuklid anjiyografi yöntemi
- Radyoizotop analiz yöntemi

Minimal invaziv yöntemler

- Doppler yöntemi
- Nabız kontur analiz yöntemleri (FloTrac/Vigileo/EV1000 sistemleri, LidCOrapid, ProAQT/PulsioFlex, MostCare)

Noninvaziv yöntemler

- Transtorasik biyoempedans ölçüm yöntemi
- Gaz inhalasyon yöntemi
- Ballistokardiyografi yöntemi

2.7.1. Nabız Kontur Analiz Yöntemleri

Arteryel basınç dalgası sistolik kısmının atım hacmi ile ilişkisine dayanılarak geliştirilen monitorizasyon teknolojilerini içerir. Arteriyel kan basıncı dalga analizi fikri ilk olarak 1899 yılında Otto Frank tarafından ortaya atılmış olup 1904 yılında ise Erlanger ve Hooker tarafından geliştirilmiş ve prensipleri tanımlanmıştır [109]. Bu grupta yer alan cihazlar; FloTrac sensor (Edwards Lifesciences, USA), LidCO rapid system (LidCO Ltd. UK), Nexfin monitor (BMEYE, Netherlands), TheesCCO (NihonKohden, Japan/non-invaziv), Most-Care (VytechHealthTM, Padova, İtalya) [110].

Nabız kontur analiz yöntemi gerçek zamanlı kardiyak debi ölçümü yapar. Monitörizasyonu yapılan nabız basınç dalgalarının grafiksel analizinde diyastol sonu basınç ile ejeksiyon sonu basınç arasında kalan alandan stroke volüm hesaplanır. Arteryel dalga analizi yöntemi SV'nin mutlak değerlerinin ölçülmesine izin vermez ancak kendi içindeki değişikliklerin hesaplanmasını mümkün kılar. SV hesaplaması yapılırken arteriyel basınç dalgasının sistolik ve diyastolik verileri, aortik empedans ve periferik vasküler direnç kullanılır. Elde edilen mutlak değer kardiyak hız ile çarpılarak CO hesaplanır [111].

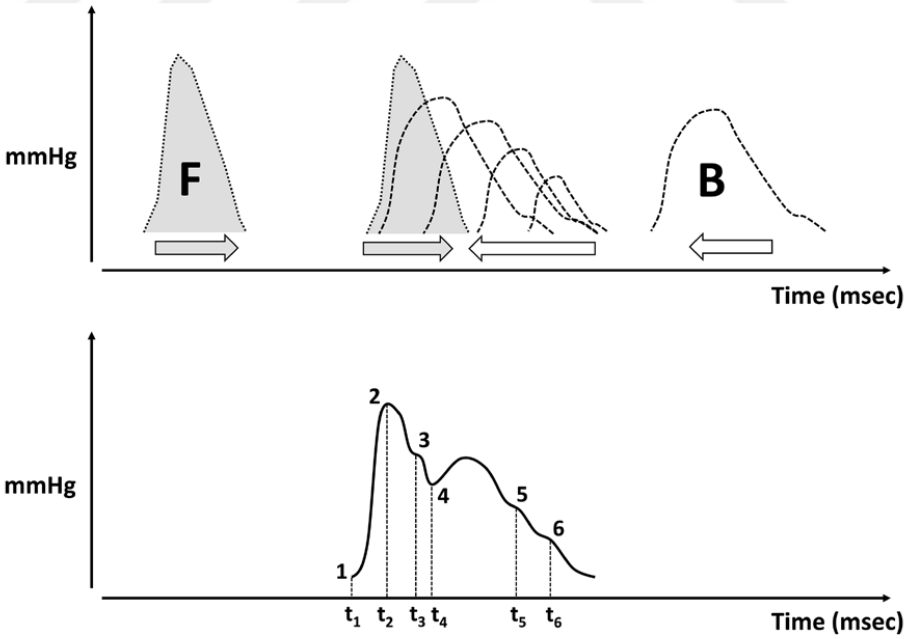
Tablo 3. Arteriyel Dalga Analizi Yöntemleri karşılaştırması (Groeneveld ABJ. 2007'den uyarlanmıştır) [111]

Yöntem	Sınıf	Avantaj	Dezavantaj
PAC	İnvaziv	Altın standart	Kateter ilişkili komplikasyonlar
PICCO	İnvaziv	Devamlı CO ölçümü Hemodinamik instabilite durumlarında da güvenilir	Düzenli bir arter dalgası gerektirir Kalibrasyon gerektirir
LIDCO	Minimal invaziv	Devamlı CO ölçümü	Düzenli bir arter dalgası gerektirir Kalibrasyon gerektirir Lityum tedavisi altında olan hastalarda kontrendikedir
FLOTRAC	Minimal invaziv	Devamlı CO ölçümü Kalibrasyon gerektirmez	Düzenli bir arter dalgası gerektirir Aritmisi olan hastalar Ani hemodinamikdeğişiklikler
MOSTCARE	Minimal invaziv	Devamlı CO ölçümü Kalibrasyongerektirmez	Düzenli bir arter dalgası gerektirir Aritmisi olan hastalar Ani hemodinamik değişiklikler

2.7.1.1. Basınç Kayıt Analitik Metodu (PRAM)

Yüksek riskli hastalarda hemodinamik takibin birincil amacı, iskemik ve kardiyak komplikasyonlardan kaçınmak için doku perfüzyonu ve oksijenasyonun değerlendirilmesidir. Kardiyovasküler izleme, hemodinamik bozuklukları tahmin edebilir ve tedaviyi optimize edebilir. Kardiyak indeksi (CI) değiştirmek için tanıyı koyma ve yönlendirme yeteneği, hemodinamik değerlendirmenin en önemli köşe taşlarından biridir [108, 112, 113].

MostCare‘in (VytechHealthTM, Padova, İtalya) Basınç Kaydı Analitik Yöntemi (PRAM), herhangi bir başlangıç kalibrasyonu veya santral venöz kateterizasyon gerektirmeyen minimal invaziv nabız kontur yöntemidir (PCM). PRAM, tüm kalp döngüsü boyunca basınç dalga biçimini analiz eder ve basınç dalga biçiminin yalnızca birkaç milisaniye süren, "kararsızlık noktaları" olarak adlandırılan kısımlarını tanımlar [23]. Bu ayrıntılı monitorizasyonu yapabilmek için saniyede 1000 Hz. analitik çözünürlük kullanır [23-26]. Kararsızlık noktaları tüm basınç dalga formu boyunca dağılmıştır ve esas olarak ileri ve geri yansıyan dalgaların karşılaşmasıyla meydana gelir (şekil 4) [114]. Algoritma, sistemik empedans ve diğer hemodinamik parametreleri elde etmek için pertürbasyon yöntemini kullanarak arteryel basınç dalgasının tüm kritik noktalarını (Sistolik tepe, Diyastolik tepe, POI, Dikrotik çentik) ayrıntılı analizini sağlar. Bu sayede radyal veya femoral artere yerleştirilen standart bir kateter aracılığıyla kaydedilen basınç sinyalinden CI değerlendirmesine izin verir [23]. PRAM, diğer tüm PCA tekniklerinin aksine harici veya dahili kalibrasyonlara ihtiyaç duymaz [114].



Şekil 5. Sol ventrikül ejeksiyonunun oluşturduğu ve ileriye doğru hareket eden (F) basınç dalgaları ile arteriyel yapının değişkenlik gösterdiği bölgelere (Arterlerin dal noktaları, damar çapındaki değişiklikler ve sertlik noktaları) bağlı kalbe doğru yansıyan (B) basınç dalgaları karşılaşır. Dikkat çekici zaman noktaları; Sistolik root (t1), sistolik tepe noktası (t2), kompliyans, direnç ve arteriyel gerilimle ilişkili sistolik basınç dalgasındaki yansıtıcı dalga değişimi (t3), aort kapağın kapanmasına karşılık gelen dikrotik çentik noktası (t4) ve kardiyak döngüde yansıyan dalgalarla ilişkili ‘’Kararsızlık noktaları’’ (t3,t5,t6). Analiz edilen basınç dalgasının spesifik empedansını tahmin etmek için kararsızlık noktaları P/t (mmHg/ms) olarak kaydedilir [23].



Şekil 6. MostCare cihazı monitör görüntüsü

PRAM MostCare sistemini kullanırken birtakım sınırlamaların dikkate alınması gerekir. Düşük sönümlü arteriyel basınç dalga biçimleri, basınç dalgasının hem genliğini hem de morfolojisini etkileyerek cihazın hassasiyetini etkileyebilir [115-118]. Bu nabız dalgası analiz sistemi, algoritması yalnızca basınç dalgası morfolojisinin analizine dayandığından artefaktlara karşı oldukça hassastır [23]. Ayrıca, bazen arteriyel sinyalin kalitesinin maksimize edilmesi uygulayıcıya bağlıdır [115]. Beceri ihtiyacı ve uygulayıcı bağımlılığı, günlük klinik uygulamada nabız dalgası analizinin uygulanmasını sınırlayabilir.

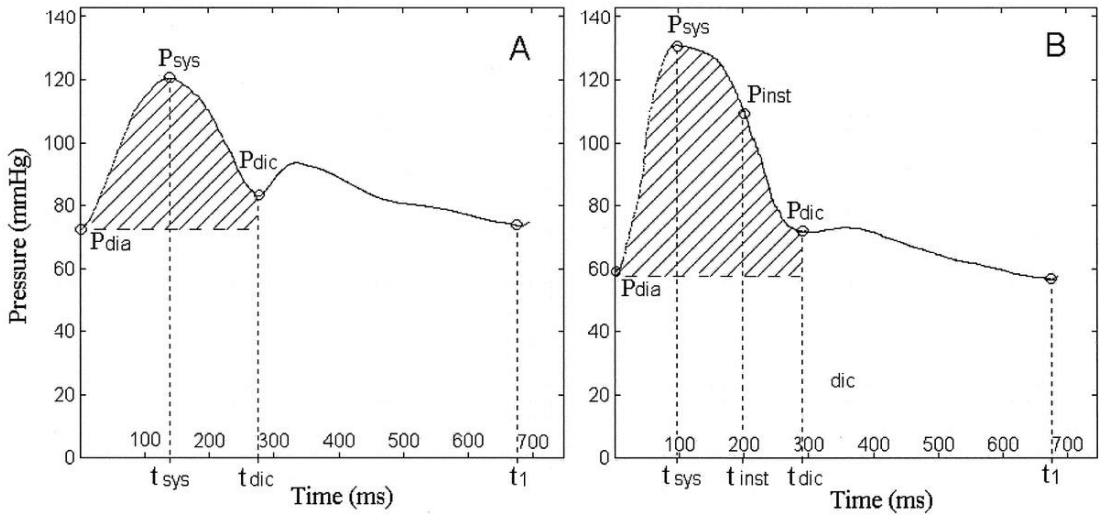
Aort ve aort kapak patolojileri arteriyel dalga formunun analizini etkileyebilir [118]. Kardiyak aritmiler de nabız dalgası analizinin güvenilirliğini etkileyebilir [119]. Son olarak, sistemik vasküler direncin düşük olduğu hiperdinamik durumlarda yansıyan dalgaların iletimi arteriyel sinyalin morfolojisini değiştirebilir [120]. PRAM, CO'yu hesaplamak için tamamen arteriyel basınç dalga biçiminin analizine dayandığından, bu faktörlerin her biri PRAM belirlemelerinin güvenilirliğini etkileyebilir.

PRAM Tekniğinin Teorik Arka Planı

PRAM tamamen önceden geliştirilmiş ve geriye dönük herhangi bir ayarlama gerektirmeyen teorik bir modelin pratik uygulamasını temsil eder. PRAM, herhangi bir damarda basınçtaki değişikliklere tepki olarak radyal genleşme nedeniyle hacim değişikliklerinin meydana gelmesi ilkesine dayanır [121]. Bu süreç, sol ventrikül ejeksiyon kuvveti, pulsatil kan akışına karşı koyan arteriyel empedans, arteriyel kompliyans ve periferik küçük damar direnci dahil olmak üzere çeşitli fiziksel parametreler arasındaki dinamik etkileşimi içerir. Bu değişkenler birbirine yakından bağlıdır ve PRAM tarafından eş zamanlı olarak değerlendirilir. Böylece periferik arter seviyesinde algılanan hertürlü akım ister pulsatil ister sürekli olsun değerlendirilebilir.

Darbe kontür metodolojisine göre basınç dalgasının sistolik bölümünün altındaki (A) alan ve arteriyel sistemdeki basınç - hacim değişiklikleri arasındaki ilişkiyi temsil edebilen bir Z değişkeninin tanımlanması ile atım hacmi (SV) hesaplanabilir [122]. PRAM sistemi atım hacminin (SV) farklı fiziksel belirleyicilerinin entegre değerlendirilmesine izin verir.

PRAM yönteminde, basınç eğrisinin altındaki sistolik alan (A) her kardiyak döngüde ölçülür (Şekil 5). Eş zamanlı olarak Z değişkeni diğer PCM'lerden farklı olarak tahmin edilen verilere veya kalibrasyon faktörlerine gerek kalmadan atım hacmine hem pulsatil hem de sürekli katkıların morfolojisine bağlı olarak doğrudan elde edilir. PCM cihazları klasik olarak Z (mmHgxsn/cm^3) tahmin edilen veriler ve kalibrasyon faktörlerine bağlı olarak hesaplamaktadır.



Şekil 7. Arter dalga analizinde basınç-hacim değişiklikleri ve kritik noktalar [23].

PRAM metodolojisinde **Z, P/t × K** 'ye eşittir ve SV şu şekilde hesaplanır:

Bu formüle göre A (mmHgxsn), basınç eğrisinin sistolik bölümünün altındaki alanın tamamıdır (Şekil 7). K (sn^2/cm) x ($1/cm^2$), damar kesit alanının anlık ivmesiyle ters orantılı olarak boyutsal birfaktördür. P/t (mmHg/sn) her kardiyak döngü boyunca zamanla (t) basınçtaki (P) değişikliktir. A, K ve P/t değişkenleri birbirine bağımlı faktörlerdir.

Denklem 1:

$$SV = \frac{A}{\frac{P}{t} \times K} \tag{1}$$

K değeri, fizyolojik koşullar altında beklenen ve ölçülen ortalama kan basıncı arasındaki orandan elde edilir. İlişkinin payı sabittir ve payda ölçülür. Sonuç olarak K, her kalp döngüsünde değişebilir. Paydaki sabit değer, ortalama arter basıncının normalliğinden sapmayı ölçmek için bir referans olarak alınır. Ortalama arter basıncı, periferik düzeyde merkezi arterlere göre daha düşük olduğundan K değerinin merkezi ve periferik düzeyde hesaplanması için iki farklı beklenen ortalama basınç değeri kullanılır.

Basınç dalgasından P/t' yi hesaplamak için, tepe sistolik basıncın ve dikrotik çentikteki basıncın, arteriyel sistem boyunca kan akışına uygulanan çeşitli kuvvetler arasındaki dinamik denge noktalarını temsil ettiği varsayılır.

Denklem 2:

$$\frac{P}{t} = \frac{(P_{sys} - P_{dia})}{t_{sys}} + \frac{(P_{dic})}{(t_1 - t_d} \qquad (2)$$

Şekil 7'de ki gösterimlere göre (P_{sys}-P_{dia}) / t_{sys}; tepe sistolik basınç (P_{sys}) ile aort kapak açıklığındaki (P_{dia}) diyastolik basınç arasındaki basınç farkının basınç değişikliğinin meydana geldiği sıradaki zamana (t) bölümüdür. Denklemin bu terimi, esas olarak basıncın kaydedildiği damarda kardiyak atım tarafından üretilen basınç ile ilgilidir. Öte yandan, aort kapağının kapanmasına karşılık gelen dikrotik çentik, esas olarak empedans, kompliyans ve periferik direnç gibi arteriyel sistemin fiziksel özelliklerine sıkı sıkıya bağlı kuvvetlerin sonucudur. Bu kuvvetler, kardiyak atımın başlangıcından aort kapağının kapanması ve diyastolik süre boyunca kanın perifere doğru sürekli akışı ile eşleşir.

P_{dic} / (t1 - t_{dic}) teriminde , P dic dikrotik çentikteki basınçtır ve (t1 - t_{dic}) kalp döngüsünün tüm uzunluğu (t1) ile kapağın kapanma süresi (t_{dic}) arasındaki fark tarafından belirlenen diyastol süresidir (Şekil 7).

Tüm kalp döngüsü boyunca basınç dalgasının morfolojisi, P_{sys} ve P_{dic} arasındaki basınç eğrisinin konturu monoton olduğunda ‘’Denklem 2’’ ile analitik olarak tanımlanır (Şekil 5A). Çevreden gelen basınç dalgasının geriye doğru yansımaları, P_{sys} ve P_{dic} arasındaki eğimde ani değişimlere yol açabilir (Şekil 7B). Bu durum nabız dalgasındaki dikrotik çentiğin konumunu geciktitir (Şekil 7B). Basınç eğrisinin morfolojisindeki değişiklikleri hesaba katmak için, ‘’Denklem 2'' ye başka bir terim eklenmelidir:

P_{sys} ve P_{dic} arasındaki basınç eğrisi (Şekil 7B):

Denklem 3:

$$\frac{P}{t} = \frac{(P_{sys} - P_{dia})}{t_{sys}} + \frac{(P_{dic})}{(t_1 - t_{dic})} - \frac{(P_{inst})}{(t_1 - t_{inst})} \quad (3)$$

SV her kalp atışı için hesaplanır. ‘’Denklem 1’’e göre CO, SV'nin aynı vuruşa ait kalp hızı ile çarpılmasıyla elde edilir.

PRAM Parametreleri

CO ve CI: Kalbin bir dakikada periferik dolaşıma pompaladığı kan miktarı CO olarak tanımlanır. Matematiksel olarak stroke volüm ve kalp hızının çarpımına eşittir. Preload, afterload, kontraktilite ve kalp hızı hep birlikte CO'u belirler. CO oluşturulmasında, preload ve afterload’un optimal sınırlarda olması ventrikülün kontraktilite yeteneği ile eşit derecede önem arz eder.

Kardiyak output (CO) şu denklem ile ifade edilir:

CO = SV x HR

SV: Stroke Volüm (Atım volümü) HR: Kalp Hızı

Kardiyak indeks ise, kardiyak outputun vücüt kitle indeksine oranıdır. Vücut kitle indeksi genellikle boy ve ağırlıktan köken alan normogramlardan elde edilir. CI’in normal aralığı 2.5-4.2 L/dk/m2'dır. CI geniş bir dağılıma sahiptir.

CI = CO / BSA

CI: Kardiyak indeks BSA: Total vücut yüzey alanıdır.

PRAM tarafından sunulan CO verileri sabit değişkenlerden ziyade, basınç-zaman eğrisindeki arter dalga değişikliklerinin nesnel analitik tahminleri ile sağlanır.

CCE: Arteriyel sistem, venöz dönüş ve pulmoner dolaşım arasındaki eşzamanlı etkileşimlerden kaynaklanan farklı enerji seviyelerinde, kardiyovasküler sistemin homeostazı sürdürme yeteneğini ifade eder. Bu nedenle, CCE teorik olarak prognostik değere sahip olabilir.

Arteriyel dalga formunun morfolojisinden belirlenir ve sistolik gücün (yani sistolik enerji performansı) tüm kalp atımının gücüne (yani kalp atışının toplam enerji harcaması) oranından hesaplanır. Sistolik güç ve tüm kalp döngüsünün gücü, zaman içindeki arteriyel basınç değişikliklerinin matematiksel "güç fonksiyonları" kullanılarak elde edilir [123].

CCE, hemodinamik performansı enerji tüketimi açısından tanımlar ve -1 ile +1 arasında değişir. Negatif bir değer olumsuz enerji harcama koşullarını pozitif değerler ise olumlu enerji harcama koşullarını gösterir [123]. CCE, tek bir kalp atımının homeostazında yer alan tüm faktörlerin dinamik etkileşiminden türetilen nicel bir ölçümdür ve hemodinamik çalışma ile enerji harcaması arasındaki oran olan kardiyak hemodinamik performansı tanımlar [123].

$$CCE = W_{sys} / W_{atım} \, x \, K\,(t)$$

Burada W_{sys} ve $W_{atım}$ sırasıyla sistolik basınç dalgası ve tam kalp döngüsü basınç dalgasından hesaplanan güç fonksiyonlarıdır. K (t) beklenen ortalama basınç ile ölçülen ortalama basınç arasındaki oran olarak tanımlanır [123].

CCE'nin değeri her zaman <1'dir; aksi takdirde “ideal bir sisteme” sahip olurduk. Bir ‘iş’ yapıldığında her zaman kaybedilen bir enerji olduğunu bilinir (entropi de artış gibi).

Her zaman > 0 ve < 1 olan kardiyak verimlilik değerleri mekanik performansın aksine invivo negatif değerlere de sahip olabilir. Hemodinamik sistemin düzgün çalışmayan bölümlerine bağlı olarak akut veya kronik olarak kompanzasyon mekanizmaları devreye girer. Örneğin arteryel stiffness, basınç dalgalarının hızlı bir şekilde yansımasına ve ventriküler akışın bozulmasına neden

olur. Bu yüksek hızlı yansıma, yüksek vasküler direnç anlamına gelir ve sol ventrikül daha yüksek kan basınçları ile yeterli SV'yi oluşturabilir. Bu durum da arteriyel duvarın kompliyansında daha fazla azalmaya yol açar. Tüm bu fenomenler, zamanla negatif değerlere doğru eğilim gösteren CCE değerlerine neden olurlar.

CPO: Kardiyak güç, akışkanların fiziksel kuralını (Güç = Basınç x Akış) kullanarak hesaplanan, aynı anda ölçülen kardiyak debi (CO) ve ortalama arteryel basıncın (MAP) bir ürünü olarak ortaya çıkan yeni bir hemodinamik ölçümdür [124, 125]. Kardiyovasküler sistemin hem basınç hem de akış alanlarını dahil ederek bütünleştirici bir ölçüm yapar. Kardiyak güç çıkışının, konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda ve kardiyojenik şoku olan hastalarda mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir [126-128]. Yakın zamanda SHOCK Trial Registry'den sunulan bir rapor, kardiyojenik şoklu hastalarda hastane içi mortalitenin en güçlü bağımsız hemodinamik korelasyon parametresinin CPO olduğunu gösterdi [124].

$$CPO = MAP \times CO / 451$$

dP /dt$_{max}$: dP/dt_{max}, sol ventrikül basıncının maksimum yükselme hızı olarak tanımlanır. Sistol sırasında myokard kasının kısalma miktarı ile ilişkilidir ve genellikle miyokardiyal kasılmanın bir ifadesi olarak kullanılır. dP/dt_{max} üç faktör tarafından belirlenir [129]:

1. Miyokardiyal kasılma (Ağır meromiyozin başlarının döngü hızı),
2. Diyastol sonu hacim (Preload),
3. Sistemik arteriyel diyastolik basınç (Afterload).

dP/dt_{max}'ın miyokardiyal kontraktiliteyi yansıttığı tek zaman, diğer belirleyicilerin (afterload, preload) değişmediği veya diğer belirleyicilerdeki değişikliklerin eşit ancak zıt olduğu zamandır [129].

EKO ölçümlerinde dP/dt_{max} izovolümetrik kasılmanın sonunda aort kapağı açılmadan hemen önce meydana gelir ve ölçümleri bu zaman aralığında yapılır. Arter dalga analizinden ölçülen periferik dP/dt_{max} ise arteryel dalga formunun sistolik stroke boyunca iki ardışık noktası arasında ki maksimum basınç değişikliği oranı olarak ölçülür [130].



Şekil 8. Arter dalga analizinden hesaplanan periferik dP/dt_{max} hesaplaması

SVR: Sistemik arteriyel ve venöz dolaşım arasında basınç veya kan akımı azalma oranı sistemik vasküler direnç (SVR) olarak isimlendirilebilir. SVR, sol ventrikül atım hacmi ejeksiyonu için karşısındaki yenmesi gerektiği dirençtir. SVR, sol ventrikül ardyükünün (afterload) sıklıkla kullanılan bir klinik indeksidir.

SVR = (MAP - CVP) / CO x 80

Ea: Dolaşım sistemi kapalı bir sistemdir. Kalp ve vasküler sistem yeterli kan akışını sağlamak için sürekli etkileşim içindedir. Kalp debisinin belirlenmesinde bir pompa olarak sistolik fonksiyon gösteren ventrikül ile sürekli bir art yük oluşturan vasküler sistemin etkileşimi kardiyak debinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle ventriküler-vasküler eşleşme (Ea / Ees) olarak bilinen bu durum kardiyovasküler performansın merkezi bir belirleyicisi olarak kabul edilir.

Arteryel yük, kanın kalpten çıkıp arteryel sisteme akışına direnç gösteren tüm ekstra kardiyak faktörler olarak tanımlanır. Arteryel Elastans (Ea), çoğunlukla LV ardyükünün bir indeksi olarak kabul edilir [131]. Ea, LV ardyükünün arteriyel basınç veya SVR'den daha kesin bir göstergesi olarak kabul edilir [132-134]. Ek olarak Ea bir kontraktilite indeksi ile birleştiğinde kardiyak performansı ve enerjiyi belirleyen A-V eşleşmenin nicelleştirilmesine izin verir [133, 135-137].

Ea, LV basınç-hacim analizinden elde edilen LV sistol sonu basıncın (LVESP) atım hacmine (SV) oranına eşittir ve arteryel yükü yansıtır [138]. Bu formülüzasyon kalp ve vasküler sistem arasındaki eşleşmeyi indekslemek için kullanılır [139, 140]. Kelly et al. [132] ve Chemla ve ark. [141] merkezi aort seviyesinde ölçüldüğünde sistolik basıncın (SAP) %90'ının LVESP'nin makul bir tahmini olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

$Ea = ESP / SV$

$Ea = 0{,}9 \times SAP / SV$ olarak formülize edilebilir.

PPV ve SVV: Kontrollü pozitif basınçlı ventilasyonda, inspiryum ile intratorasik basınç artar. Bu da venöz dönüşte ve dolayısıyla SV ile sistolik ve diyastolik basınçlarda düşüşe neden olur. Mekanik ventilasyon altındaki hastalarda kan basıncındaki bu değişimler çeşitli yöntemlerle ölçülebilir ve bu ölçümler hastanın sıvı tedavisine yanıtlılık durumunu değerlendirmede kullanılabilir.

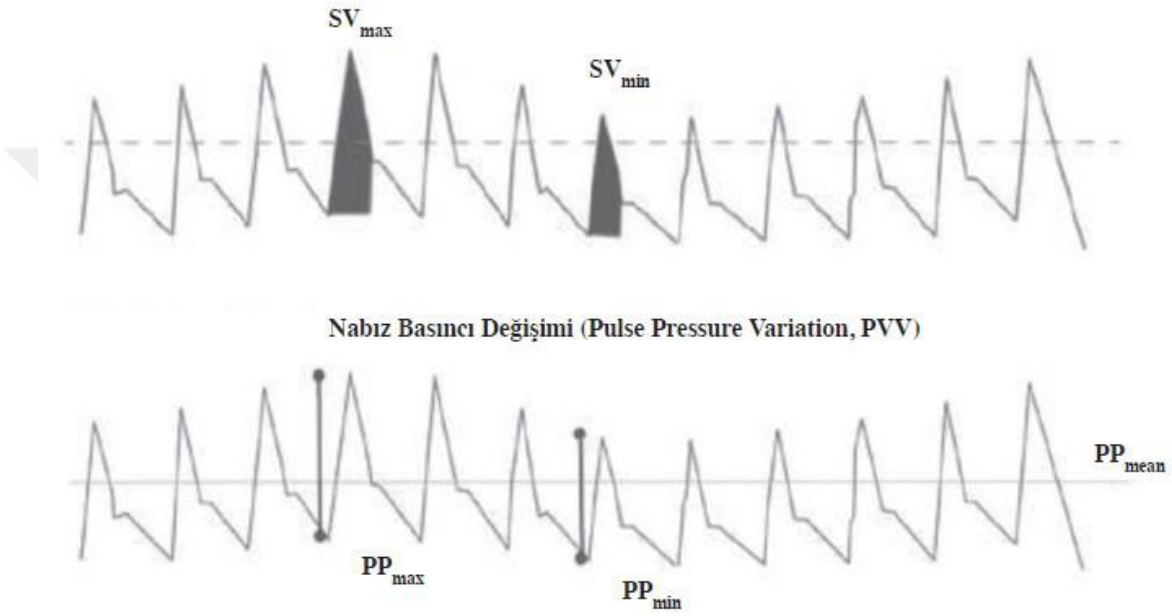
PPV ve SVV, mekanik ventilasyondaki hastalarda sıvıya yanıtlılığın değerlendirilmesinde kullanılan nabız basınç eğrisi analiz parametreleridir. PPV ve SVV değerleri progresif hipovolemi ile artarken, sıvı yüklenmesi ile azalır. PPV ve SVV ile dinamik önyük değerlendirmesi sadece sedatize, kontrollü mekanik ventilasyonda ve normal kardiyak ritme sahip hastalarda güvenilirdir. Ayrıca bu güvenilirlik kaliteli bir arteriyel traseye ve toraksın kapalı olmasına bağlıdır [142]. Bunlara ek olarak düşük tidal hacim, ciddi bradikardi veya yüksek solunum frekansları, artmış abdominal basınç ve spontan solunum da etkinliğin azalmasına sebep olabilmektedir [143].

PP max ve min, bir respiratuar siklustaki en yüksek ve en düşük nabız basınçlarıdır. PPV'nin normal değeri <%15'tir ve bunun üzerindeki değere sahip hastalar yüksek olasılıkla sıvı tedavisine cevap verir [144].

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

SVV değeri, sol ventrikül stroke volümünün arter trasesindeki sistolik eğrinin altında kalan alan ile ilişkili olmasına dayanır. SV max ve min, belli bir zaman intervalindeki en yüksek ve en düşük SV değeri ve SV_{ort} aynı intervaldeki SV ortalamasıdır. SVV'nin normal değeri < %15'tir ve bunun üzerindeki değerlere sahip hastalar yüksek olasılıkla sıvı tedavisine cevap verir [145].

$$SVV\ (\%) = ([SV_{max} - SV_{min}] / [SV_{max} + SV_{min}]/2) \times 100$$



Şekil 9. Mekanik ventilasyonun arteryel traseye inspiryum ve ekspiryumdaki etkileri. Dinamik arteriyel elastans parametreleri (PPV,SVV)

PPV'nin yalnızca tidal hacim en az 8 mL/kg olduğunda sıvı yanıtının güvenilir bir öngörücüsü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, kardiyak hız ve solunum sayısı arasındaki oran 3.6'ya eşit veya daha düşük olduğunda PPV düşük sonuçlar verebilir [146]. Bu eşik değerin üzerinde sıvı yanıtlılığını öngörmede PPV ve SVV parametreleri yanıltıcı olabilir. Aritmiler, sağ ventrikül yetmezliği ve artmış sol ventrikül dolum basıncı gibi kardiyak patolojiler bu dinamik parametrelerin kullanımını sınırlamaktadır.

DO_2: Doku oksijen sunumu (DO_2), dakika başına arteriyel kanla dokuya taşınan oksijen miktarı olup kardiyak output (CO) ile arteriyel oksijen içeriğinin (CaO_2) çarpımına eşittir. 1 dakikada dokulara ulaşan O_2 miktarı ml/dk/m^2 olarak tanımlanır.

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

CaO_2 şu eşitlik kullanılarak bulunur: $CaO_2 = ((Hb \times 1{,}34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0{,}003))$

Dokulara oksijen transportu, respiratuar ve kardiyak fonksiyonların düzenli çalışması ile gerçekleşir. Vücudun tamamına oksijen sunumu kardiyak output ve hemoglobin, oksijen satürasyonu, çözünmüş oksijen seviyeleri gibi arteryel oksijen içeriğini etkileyen faktörlere bağımlıdır. Kardiyak debiyi, vasküler sistemi ve CaO_2'yi etkileyen tüm faktörler DO_2'yi de etkilemektedir [147].

Tablo 4. PRAM parametreleri normal değerleri

SV	60 – 100 ml
SVI	35 – 45 ml/m²
CO	4.0 – 8.0 L/min
CI	2.6 – 3.8 L (min. m²)
SVR	800 – 1400 dyne.sec/cm²
SVRI	1600 – 2400 dyne.sec.m²/cm²
CCE	-0,2 – 0.3 units
CPO	0,8 – 1,2 W
CPI	0,5 – 0,7 W/m²
Ea	1,10 – 1,40 mmHg/ml
dP/dt max	0,9 – 1,3 mmHg/msec
SVV	< %15
PPV	< %15
Dic	70 – 105 mmHg
DO2	900- 1000 ml/min
DO2I	500-600 ml/min/m²
CVP	8 – 12 mmHg

3. MATERYAL METOD

Çalışma için, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 30/09/2021 tarihli ve 06/47 sayılı onayı alındı. Hastaların aydınlatılmış onayı alındıktan sonra bu çalışma; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde yapılmıştır. Çalışmaya aynı anestezi ve cerrahi ekip tarafından aynı prosedür uygulanacak hastalar alınmıştır.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde Haziran 2022 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında genel anestezi uygulanarak elektif kardiyopulmoner bypass cerrahisi geçirecek 18 - 70 yaş arası ASA-3 40 adet koroner arter hastası bu gözlemsel çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ameliyat günü otolog kan toplama işlemi sırasında akut normovolemik hemodilüsyon protokolü (n=20) ve düşük doz vasopressor (Noradrenalin) infüzyonu protokolü (n=20) uygulanmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmamızın birincil amacı otolog kan toplama işleminde bu iki yöntemin kardiyak döngü verimliliği (CCE) üzerine etkisini karşılaştırmaktır. İkincil amacı ise dP/dt_{max}, Ea, CPI gibi ileri hemodinamik parametreler ve diğer klinik takip parametrelerinin karşılaştırılmasıdır.

Hastaların anesteziyoloji polikliniğinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile rutin anestezi premedikasyonu yapıldıktan sonra genel anestezi uygulaması hakkında bilgilendirilmeleri yapıldı. Operasyon öncesi hastalardan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onamları alındı.

Acil vakalar, hemodinamik instabilitesi bozuk hastalar, ejeksiyon fraksiyonu %50 altında olan hastalar, PRAM parametrelerini etkileyebilecek ciddi kapak hastalığı ve aritmisi olan hastalar, akut normovolemik hemodilüsyon işleminin kontrendike olduğu (hemoglobin konsantrasyonu 12 gr/dl'den düşük olan, koagülasyon anormalliği olan, serebral perfüzyonu bozan ciddi karotis arter lezyonu olan) hastalar, periferik arter hastalığı mevcut hastalar, major organ yetmezliği olan hastalar (nörolojik disfonksiyon, ciddi karaciğer yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği veya hemodiyaliz bağımlı hastalar), geçirilmiş SVO öyküsü olan hastalar ve vücut kitle indeksi (VKİ) >35 hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra, elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO_2) ve noninvaziv kan basıncını içeren rutin monitörizasyon yöntemleri uygulandı ve bazal değerler kayıt altına alındı. Allen testi sonrasında patoloji gözlenmeyen tüm hastalara cilt antisepsisi ve %2 lidokain ile lokal anestezi uygulanarak radial arter kanülasyonu yapıldı. Bu kanül yardımı ile otolog kan toplama işlemi öncesinde, olgulardan alınan arteryel kan gazı ile Hb ve Hct değerleri kaydedildi.

Radiyal arter kanülasyonundan sonra MostCare cihazı ile hemodinamik monitörizasyon sağlandı. Düşük sönümlü arter dalgaların neden olabileceği yanlış değerlendirmelerin önüne geçmek için dalga formu optimum hale getirildi. Hastalara ait demografik veriler (cinsiyet, kilo, boy, yaş) MostCare cihazına girildikten sonra indeksleme yapılarak hastaların bazal hemodinamik verileri (CI, SVI, SVRI, Ea, CCE, CPO, dp/dt_{max}) kayıt altına alındı.

Hastaların sıvı yanıtlılığını değerlendirmek için pasif bacak kaldırma testi uygulandı. Hastalar önce 45° yarı oturur pozisyona alındı. Daha sonra hastaların başının indirilmesi ve bacakların 45° yukarı kaldırılması ile oluşturulan ikinci pozisyonun 30-60. saniyesinde SVI ve CI 'da meydana gelen değişiklikler kayıt altına alındı. Hastaların ilk pozisyona göre CI ve MAP değerlerinde %10' dan fazla artış gözlenen hastalar sıvı yanıtlı olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı [148]. Pozisyon değişikliğine bağlı yanlış ölçümlerin önüne geçmek amacıyla tüm ölçümler esnasında transduser konumunun midaxiller seviyede olmasına özen gösterildi.

Anestezi indüksiyonundan önce 3 dakika %100 oksijen ile hastaların preoksijenizasyonu yapıldı. Tüm hastalara intravenöz midazolam (1-2 mg), lidokain (1mg/kg), propofol (2mg/kg), fentanil (1-1,5 mcg/kg) ve roküronyum (0.6 mg/kg) ile standart anestezi indüksiyonu uygulandı. Preoksijenasyondan sonra hastalar orotrakeal entübe edildi. Entübasyonun ardından tidal volüm 8mL/kg, solunum frekansı 12-16/dakika, %50 O_2 / hava karışımı sağlanarak mekanik ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesi sevofloran (0,8-1 MAC) ve aralıklı rokuronyum bolus dozları (0,2 mg/kg) ile sağlandı.

Hastalara orotrakeal entübasyondan sonra TEE probu yerleştirildi. TEE ile mid-özefageal 4 boşluk görüntülendikten sonra, 90°-110° multiplan aralığında bikaval görünüm elde edildi. Daha sonra TEE probu, inferior vena kavaya odaklanarak transgastrik hatta ilerletildi. Prob hafifçe (40°-60°) saat yönünde döndürüldü ve uzun eksende infradiyafragmatik inferior vena kavayı görüntülemek için 90°'de görüntüleme yapıldı. Sağ hepatik ven-inferior vena kava birleşim noktası görüntülendikten sonra 2 cm proksimalinden M mod kullanılarak vena cava çapı ölçümleri yapıldı. USG ölçümlerinde inferior vena cava çapı en dar yerde 2,1 cm altında olan hastalar sıvı yanıtlı olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi indüksiyonundan sonra hastalara bir adet periferik geniş venöz kanül ve santral ven kateteri yerleştirildi. Hastaların hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra otolog kan toplama işlemi öncesi MostCare cihazının sağladığı hemodinamik parametreler tekrar kayıt altına alındı.

Gross formülü ve hastaların giriş Hct değerlerine göre alınacak otolog kan volümü hesaplandı. Kardiyak açıdan riskli çalışma hastalarımız için Hct alt sınır değeri %30, ANH ve Vasopressor infüzyon protokolü uygulayabilmek için minimum Hct değeri %36 olarak belirlendi. İdeal vücut ağırlığı hesaplanarak hastalardan toplanacak kan miktarı formülize edildi. Daha sonra hastaların santral venöz kataterinden otolog kan toplama işlemi başlatıldı.

ANH Grubu: Bu gruptaki hastalardan santral venöz kateter yolu ile otolog kanı alınırken normovolemiyi sürdürmek amacıyla periferal venöz yoldan 3:1 oranında kristaloid (izotonik %0,9 NaCl) solüsyonu eş zamanlı olarak verildi. Verilen kristaloid solüsyonu volümü kayıt altına alındı.

Düşük doz vasopressor (Noradrenalin) Grubu: Bu gruptaki hastalardan santral venöz katater yolu ile otolog kanı alınırken eş zamanlı olarak periferal venöz yoldan 0,01-0,05 mcg/kg/dk dozunda noradrenalin infüzyonu uygulandı. Otolog kan toplama işlemi sürecinde hastaların noradrenalin infüzyon dozunda ayarlama yapılırken, giriş sistolik arter basınç değerinde %20’ den fazla düşüş olmayacak

şekilde titrasyon yapıldı. Otolog kan toplama işlemi boyunca tüketilen noradrenalin miktarı kayıt altına alındı.

PRAM parametrelerinin cerrahi stimülasyondan ve sternotomiye bağlı intratorasik basınç değişikliklerinden etkilenmemesi için cerrahi insizyondan önce otolog kan toplama işlemi sonlandırıldı. Otolog kan toplama işlemi başlangıcından, hedef kan volümüne ulaşılarak işlemin sonlandırıldığı süreye kadar PRAM'ın sağladığı hemodinamik parametreler belirli zaman dilimlerinde kayıt altına alındı. Otolog kan toplama işlemi sonlandırıldıktan sonra AKG ile çıkış Hb ve Hct değerleri kaydedildi.

Her iki grupta da toplanan otolog transfüzyon kanı standart sitrat-fosfat-dekstroz (CPD) solüsyonlu torbalara en az 300 ml en fazla 450 ml olacak şekilde alındı ve torbalar otolog kan alış sırasına göre numaralandırıldı. Toplanan otolog kanlar operasyon gerçekleştirildiği ameliyathane odasında muhafaza edildi. Toplanan otolog kanı, operasyon sonunda veya ihtiyaç halinde intraoperatif olarak alınma sırasının tersine göre hastalara transfüze edildi.

Hastaların cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları (Diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi vb.), kullandığı ilaçlar gibi demografik verileri kayıt altına alındı. PRAM'ın sağladığı hemodinamik parametreler (Kalp hızı (KH), Ortalama arter basıncı (OAB), Sistolik arter basıncı (SAB), Diastolik arter basıncı (DAB), Kardiyak Output (CO), Kardiyak indeks (CI), Santral venöz basınç (SVB), Stroke Volum Variation (SVV), Pulse Pressure Variation (PPV), Sistemik Vasküler Direnç (SVRI), Cardiac Cyclic Efficiency (CCE), Cardiac Power Output (CPO), Arteriyel Elastans (Ea), Kontraktilite (dP/dt_{max})) anestezi indüksiyonu öncesi supin pozisyonda, otolog kan toplama işlemi öncesinde (T1), toplanacak kan volümünün yarısına ulaşıldığında (T2) ve otolog kan toplama işlemi bitişinde (T3) olmak üzere kaydedilmiştir. Hastaların Hb ve Hct değerleri, otolog kan toplama işlemi başlamadan hemen önce ve otolog kan toplama işlemi sonlandırıldıktan sonra olmak üzere kaydedilmiştir. Kreatinin değeri ise preoperatif, postoperatif 1.saat ve postoperatif 24.saat olmak üzere kaydedilmiştir.

Ayrıca toplanan otolog kanının miktarı, otolog kan toplama süresi, transfüze edilen kristaloid volümü, vasopressor tüketimi kaydedildi. Hastaların postoperatif ekstübasyon süresi (dk), postoperatif drenlerinden gelen miktarı, postoperatif 24 saatlik verilen mayiler, drenaj ve idrar miktarı, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri kaydedildi. Tüm bu peroperatif verilerin ışığında grup ANH ve grup NA arasında istatistiksel anlamlılık araştırıldı.

Örneklem Büyüklüğü Hesabı ve İstatistik

Gerekli örneklem büyüklüğünü belirlemek için bir pilot çalışma yapıldı. Pilot çalışma, birincil parametremiz olan otolog kan toplama süresince T3-T1 aralığındaki CCE değişimi için grup ANH'ta (n = 5) 0,22 ± 0,21 ve grup NA'da (n = 5) 0,41 ± 0,09 olduğunu gösterdi. T3 ve T1 zaman aralığında CCE değişimi için, alfa olasılığı 0,05, gücü 0,95 ve büyük etki boyutu (0,95) olan GPower sürüm 3.1.9.7 (Düsseldorf, Almanya) kullanılarak toplam 34 örnek boyutu hesaplandı. Olası teknik aksaklıklar ve çalışma dışı kalma durumu göz önünde bulundurarak ve daha yüksek güç elde etmek için her gruba en az 20 hasta dahil etmeye karar verdik.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 yazılımı kullanıldı. Çalışmada nominal değişkenler sayı ve yüzde, normal dağılımlı değişkenler ortalama ve standard sapma, normal dağılmayan değişkenler medyan ve minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir.

Nicel verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel verilerin karşılaştırmalarında Student-t Testi, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nominal verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi testi kullanıldı. Ayrıca grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi kullanılmıştır. Grup içi zamanlar arasında anlamlılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda ileri test olarak Wilcoxon signed rank testi uygulanmıştır.

Analizlerde anlamlılık için $p<0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız Haziran-Ağustos 2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde genel anestezi uygulanarak elektif kardiyopulmoner bypass ameliyatı geçirecek 40 hastada yapıldı. Hastalar homojen şekilde iki gruba ayrıldı. Gruplar akut normovolemik hemodilüsyon protokolünün (Grup ANH) ve düşük doz vazopressör infüzyonu protokolünün (Grup NA) uygulandığı yirmişer hastadan oluşturuldu.

Hastaların demografik verileri Tablo 5'te gösterilmiştir. Demografik verileri incelediğimizde gruplar arasında yaş, kilo, boy ve VKİ açısından anlamlı fark görülmedi (p>0,05). Grup ANH ve Grup NA' Her iki grubun ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise birbirine benzerdi (p=0,744). (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve bazal hemodinamik değerleri

	Grup ANH (n=20)	**Grup NA (n=20)**	***p***
Yaş (yıl)	59.05 ± 9.24	60.95 ± 7.82	0.487 [a]
Kilo (kg)	80 [76.5-90]	75 [71-79.5]	0.052 [b]
Boy (cm)	170.60 ± 5.47	168.20 ± 7.84	0.269 [a]
VKİ	28.26 ± 3.31	27.49 ± 3.28	0.467 [a]
EF (%)	53.5	53.5	0.744 [a]
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	8 (40)	11 (55)	0.527[c]
Diabetes Mellitus	10 (50)	7 (35)	0.523[c]
Hiperlipidemi	1 (5)	1 (5)	-
Hipo-Hipertirodizm	1 (5)	3 (15)	0.605[c]
Bazal hemodinamik değerler			
CI(L/dk/m^2)	3.35 [2.4-4.9]	2.95 [2.5-3.5]	0.228 [b]
MAP (mmHg)	105 [97.5-107.5]	104 [98.5-111]	0.839 [b]
CCE (unit)	0.08 [-0.19 - 0.34]	0.11 [-0.20 - 0.35]	0.932[b]
dP/dt_{max}(mmHg/msn)	1.57 [1.34 - 2.18]	1.60 [1.35 - 1.80]	0.561[b]
Ea (mmHg/mL)	1.25 [0.87 - 1.88]	1.27 [0.96 - 1.63]	0.626[b]
CPI (W/m^2)	0.94 [0.62 - 1.35]	0.77 [0.60 - 1.09]	0.394[b]
Otolog kan alma öncesi Hb (g/L)	14.47 ± 1.61	14.86 ± 1.55	0.230 [a]

Tablo 5. (Devamı)

Otolog kan alma öncesi DO_2 (mL/dk)	532.45 ± 134.5	586.7 ± 192.36	0.307 [a]
Ekstübasyon süresi (dk)	265.5 ± 81.30	260.0 ± 85.73	0.836 [a]
Yoğun bakım yatış süresi (sa)	2 [2-3]	2 [2-3]	0.801 [b]

(VKİ: Vücut Kütle İndeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, CI: Kardiyak İndeks, MAP: Ortalama Arter Basıncı, CCE: Kardiyak Verimlilik, dP/dt_{max}: Kontraktilite, Ea: Arteryel Elastans, CPI: Kardiyak İş Gücü İndeksi, Hb: Hemoglobin, DO_2: Doku Oksijen Sunumu. Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] ve sayı (%) olarak sunulmuştur. [a] Student t-test, [b] Mann-Whitney*U* test, [c] Chi-square test. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$)

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbiditeleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Grup ANH'de en sık karşılaşılan ek hastalık diabetes mellitus (10, %50) iken; Grup NA'da hipertansiyon (11, %55) idi. Bunların yanında her iki grupta hiperlipidemi ve/veya hipo-hipertiroidizm hastalığı bulunan hastalarda bulunmaktaydı. Hastaların komorbiditeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın ortaya çıkmamasıyla birlikte ek hastalığı hiperlipidemi olan hastaların sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analizi yapılmadı.

Anestezi indüksiyonu öncesinde hemodinamik olarak stabil durumdaki hastaların MostCare® (VygonLtd, Swindon, İngiltere) cihazına girilmiş demografik verileri neticesinde ölçülen bazal hemodinamik parametreleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada her iki grubun bazal CI değerleri normal aralıktadır. Grup ANH'nin kardiyak indeks (CI) bazal değerlerinin diğer gruba göre fazla olduğu görüldü. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada her iki grubun bazal CCE değerlerine göre kardiyak verimliliklerinin benzer olduğu tespit edildi. Her iki grubun kardiyak kontraktilitesini (dP/dt_{max}) ve arteryel elastansını (Ea) değerlendiren bazal değerlerinin birbirine yakın olduğu görüldü. Kardiyak iş gücünü değerlendirmek için kullanılan ve prognostik önemi olan CPI bazal değerinin Grup ANH'de daha fazla olduğu görülse de her iki grupta da normal sınırların üstünde olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların ekstübasyon süreleri ve yoğun bakım yatış süreleri birbirine yakın veya benzer bulundu. Tüm bazal parametrelerinin, ekstübasyon sürelerinin ve yoğun bakım yatış sürelerinin gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa neden olmadığı görüldü ($p>0.05$).

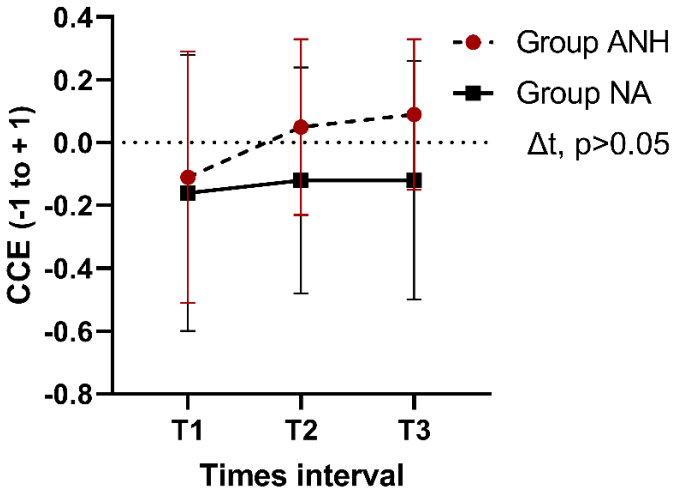
Otolog kan toplama öncesi (T1), toplanacak otolog kan miktarının volüm olarak yarısına ulaşıldığı (T2) ve otolog kan toplama işlemi sonu (T3) zaman dilimlerinde olmak üzere kaydedilen hastaların bazal hemodinamik değerleri Tablo 6 ve Tablo 7'de olduğu gibi gruplar içerisinde karşılaştırıldı.

Tablo 6. Grup ANH hemodinamik değerlerinin grup içinde karşılaştırılması

	Grup ANH (n=20)			
	T1	**T2**	**T3**	**p***
CCE (unit)	0.05 [-034 - 0.18]	0.09 [-0.11 - 0.28]	0.15 [-0.11 - 0.26]	0.462
dP/dt_{max}(mmHg/msn)	1.69 [1.40 - 1.85]	1.19 [0.94 - 1.51] $^{\alpha}$	1.30 [1 - 1.54] $^{\alpha}$	**<0.001**
SVRI (dyn.sec.m^2/cm^5)	2393 [2047 - 3182]	2565 [2007 - 3309]	2156 [1890 - 2608]	0.259
CI (L/dk/m^2)	3.30 [2.40 - 3.95]	2.5 [2.35-3.30]	3.10 [2.55 - 4.25] $^{\beta}$	**0.044**
SVI (mL/m^2)	39 [28 - 56]	35.5 [32 - 46]	47 [39 - 56] $^{\beta}$	0.069
CPI (W/m^2)	0.76 [0.56 - 1.02]	0.63 [0.44 - 0.89] $^{\alpha}$	0.72 [0.47 - 1.17]	**0.003**
Ea (mmHg/mL)	1.36 [1.02 - 1.77]	1.30 [0.92 - 1.75]	1.06 [0.92 - 1.23] $^{\beta}$	0.116
PPV (%)	9.5 [7 - 12]	8 [5 - 9.5]	6.5 [5.5 - 10]	0.15
SVV (%)	10 [6.5 - 12]	11 [6 - 14]	8.5 [5.5 - 10.5]	0.297
Sistol Basıncı (mmHg)	143.2 ± 27.37	134 ± 28.46	141.65 ± 25.44	0.861
Diastol Basıncı (mmHg)	75.80 ± 16.2	70.30 ± 15.93	72.65 ± 13.33	0.781
MAP (mmHg)	98.25 ± 19.25	91.55 ± 19.39	95.60 ± 16.64	0.987
KH (atım/dk)	86.65 ± 14.47	75 ± 9 $^{\alpha}$	74 ± 12 $^{\alpha}$	**<0.001**

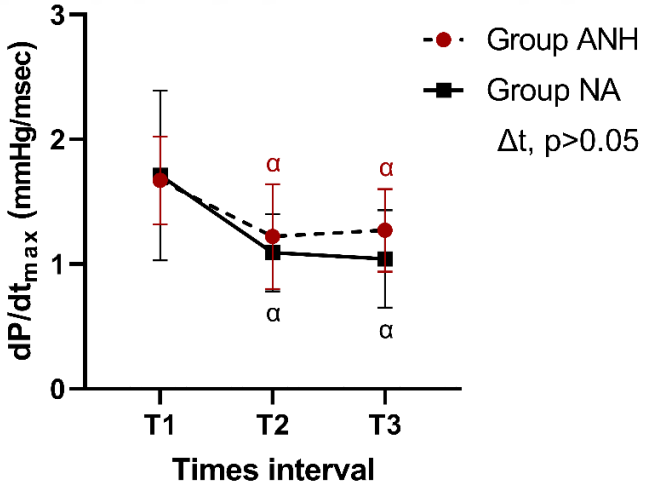
(CCE: Kardiyak Verimlilik, dP/dt_{max}: Kontraktilite, SVRI: Sistemik Vasküler Rezistans İndeksi, CI: Kardiyak İndeks, SVI: Atım Hacmi İndeksi, CPI: Kardiyak İş Gücü İndeksi, Ea: Arteryel Elastans, PVV: Nabız Basınç değişkenliği, SVV: Atım Hacmi Değişikliği, MAP: Ortalama Arter Basıncı, KH: Kalp Hızı. Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] ve sayı (%) olarak sunulmuştur. p* Friedman Test, $^{\alpha, \beta}$ Wilcoxon Signed Ranks, $^{\alpha}$ T_1 ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, $^{\beta}$ T_2 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$)

Grup ANH'deki hastaların; çalışmamızın birincil amacı olan CCE parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0.05$). Kardiyak kontraktilite (dP/dt_{max}), kardiyak indeks (CI), kardiyak iş gücü (CPI) ve kalp hızı (KH) değerlerinin tüm zamanlar (T1,T2,T3) içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



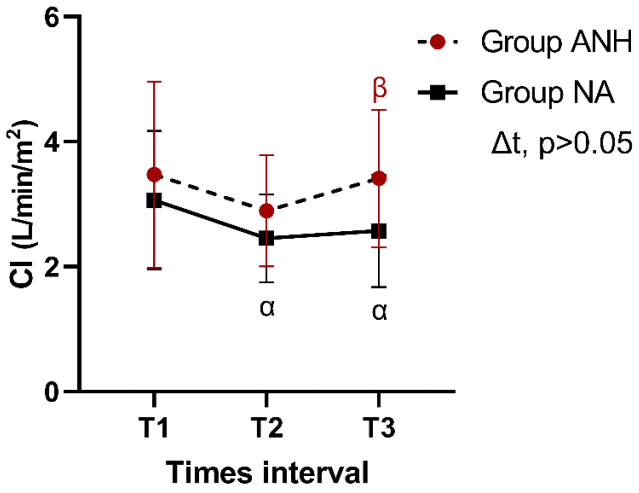
Grafik 1. CCE parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi

T2 zaman diliminde ölçülen kontraktilite parametreleridnen dP/dt_{max} T1'e göre istatiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (p=0,002). Aynı şekilde T3'te dP/dt_{max}, T1 ile kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır (p=0,002).



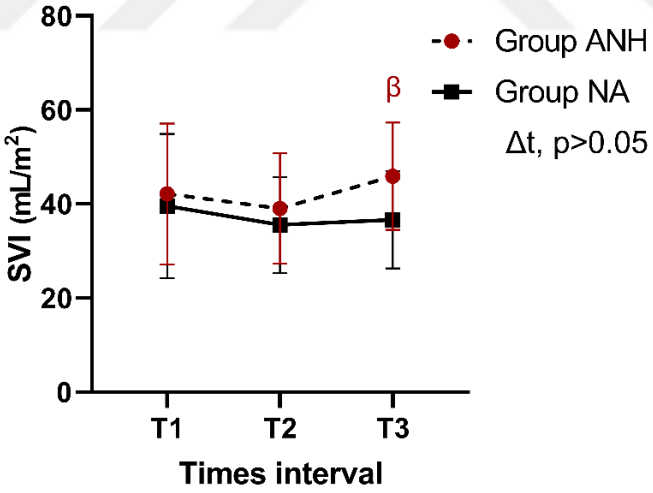
Grafik 2. dP/dtmax parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, β T2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

T3 zaman diliminde ölçülen kardiyak indeks parametresinin (CI) T2'de ölçülen değerlere göre artması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022).



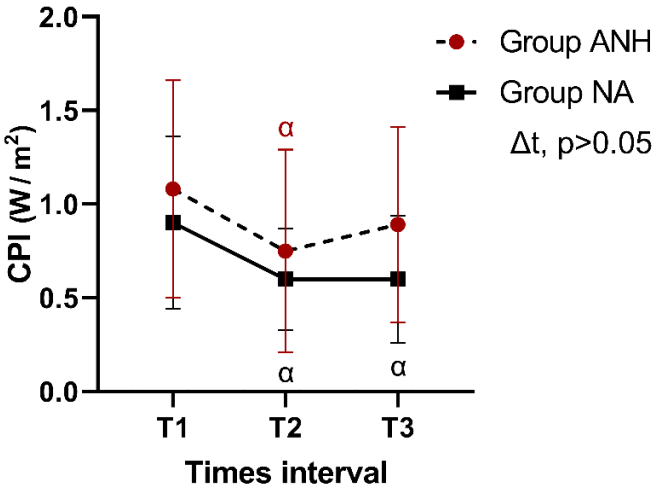
Grafik 3. CI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, β T2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

T3 zaman diliminde ölçülen atım hacmi parametresinin (SVI) T2'de ölçülen değerlere göre artması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,02).



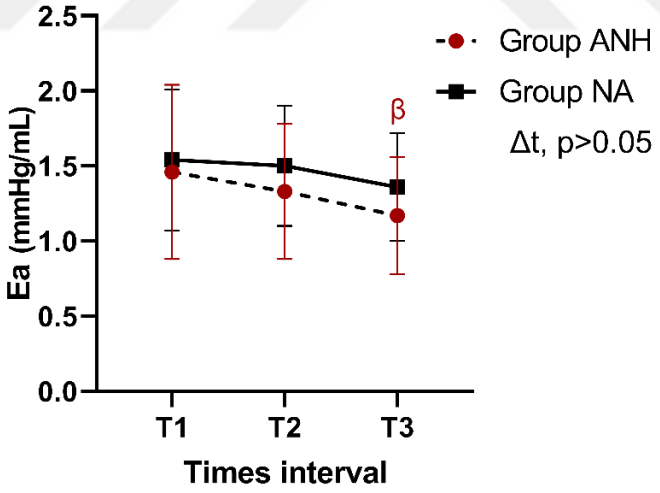
Grafik 4. SVI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, β T2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

T2 zaman diliminde ölçülen kardiyak iş gücü parametresinin (CPI) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).



Grafik 5. CPI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, β T2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

T3 zaman diliminde ölçülen arteryel elastans parametresinin (Ea) T2'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.033).



Grafik 6. Ea parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, β T2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

T2 zaman diliminde ölçülen kalp hızının (KH), T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Aynı şekilde T3 zaman dilimi

içerisinde ölçülen kalp hızının (KH) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002).

Bunların dışında değerlendirilen diğer hemodinamik parametrelerin belirtilen zamanlar içerisinde istatistiksel anlamlılığa neden olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 7. Grup NA hemodinamik değerlerinin grup içinde karşılaştırılması

	Grup NA (n=20)			
	T1	**T2**	**T3**	**p***
CCE (unit)	-0.11 [-0.48 - 0.29]	-0.03 [-0.27 - 0.15]	-0.07 [-0.25 - 0.11]	0.626
dP/dt_{max} (mmHg/msn)	1.65 [1.38 - 1.90]	1.02 [0.92 - 1.19] $^{\alpha}$	0.98 [0.82 - 1.12] $^{\alpha}$	**<0.001**
SVRI(dyn.sec.m^2/cm^5)	3014 [2216 - 3920]	3018 [2446 - 3363]	2575 [2289 - 3451]	0.116
CI (L/dk/m^2)	2.95 [2.40 - 3.15]	2.30 [2.10 - 2.70] $^{\alpha}$	2.40 [2.05 - 2.80] $^{\alpha}$	**0.008**
SVI (mL/m^2)	33 [28.5 - 53.5]	35 [28 - 43]	37.5 [29 - 43]	0.44
CPI (W/m^2)	0.71 [0.57 - 1.19]	0.55 [0.44 - 0.70] $^{\alpha}$	0.48 [0.42 - 0.66] $^{\alpha}$	**0.001**
Ea (mmHg/mL)	1.55 [1.11 - 1.87]	1.35[1.24 - 1.80]	1.27 [1.09 - 1.75]	0.449
PPV (%)	9 [8 - 11]	14 [10 - 16.5] $^{\alpha}$	18 [15.5 - 20] $^{\alpha,\beta}$	**<0.001**
SVV (%)	8 [5 - 10]	9.5 [6 - 14] $^{\alpha}$	10.5 [8 - 15] $^{\alpha}$	0.28
Sistol Basıncı (mmHg)	133.8 ± 29.56	133.8 ± 29.56	124.30 ± 24.53	0.086
DiastolBasıncı(mmHg)	71.25 ± 16.24	75.10 ± 18.37	69.90 ± 15.56 $^{\beta}$	0.058
MAP (mmHg)	91.95 ± 20.2	94.75 ± 23.82	88 ± 18.17	0.081
KH (atım/dk)	79 ± 15	70 ± 12 $^{\alpha}$	70 ± 14 $^{\alpha}$	0.081

(CCE: Kardiyak Verimlilik, dP/dt_{max}: Kontraktilite, SVRI: Sistemik Vasküler Rezistans İndeksi, CI: Kardiyak İndeks, SVI: Atım Hacmi İndeksi, CPI: Kardiyak İş Gücü İndeksi, Ea: Arteryel Elastans, PVV: Nabız Basınç değişkenliği, SVV: Atım Hacmi Değişikliği, MAP: Ortalama Arter Basıncı, KH: Kalp Hızı. Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] ve sayı (%) olarak sunulmuştur. p* Friedman Test, $^{\alpha, \beta}$ Wilcoxon Signed Ranks, $^{\alpha}$ T_1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, $^{\beta}$ T_2 ile karşılaştırıldığında p<0.05)

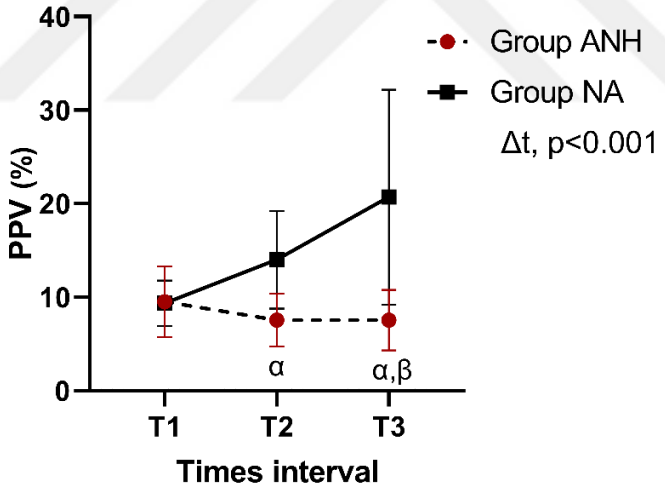
Grup NA'daki hastaların; kardiyak kontraktilite (dP/dt_{max}), kardiyak indeks (CI) ve kardiyak iş gücü (CPI) ve nabız basınç değişkenliği (PVV) değerlerinin tüm zamanlar (T1,T2,T3) içerisindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

T2 zaman diliminde ölçülen kontraktilite parametresinin (dP/dt_{max}) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026). Aynı şekilde T3 zaman dilimi içerisinde ölçülen kontraktilite parametresinin (dP/dt_{max}) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022).

T2 zaman diliminde ölçülen kardiyak indeks parametresinin (CI) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,012). Aynı şekilde T3 zaman dilimi içerisinde ölçülen kardiyak indeks parametresinin (CI) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,016).

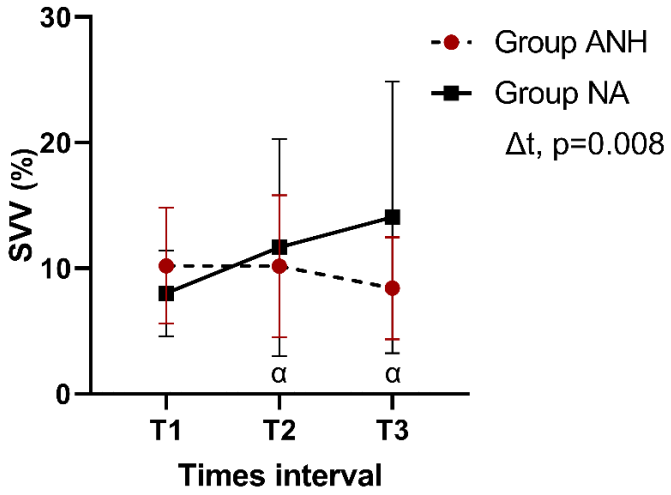
T2 zaman diliminde ölçülen kardiyak iş gücü parametresinin (CPI) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,009). Aynı şekilde T3 zaman dilimi içerisinde ölçülen kardiyak iş gücü parametresinin (CPI) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).

T2 zaman diliminde ölçülen nabız basınç değişikliği parametresinin (PPV) T1'de ölçülen değerlere göre (p=0,001), T3 zaman diliminde ölçülen PPV'nin T1'e göre (p<0,001) ve T3'te ölçülen PPV'nin T2'ye göre artışı istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,002).



Grafik 7. PPV parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında p<0.05, β T2 ile karşılaştırıldığında p<0,05

T2 zaman diliminde ölçülen atım hacmi değişikliği parametresinin (SVV) T1'de ölçülen değerlere göre artması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,026). Aynı şekilde T3 zaman dilimi içerisinde ölçülen atım hacmi değişikliği parametresinin (SVV) T1'de ölçülen değerlere göre artması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,022).

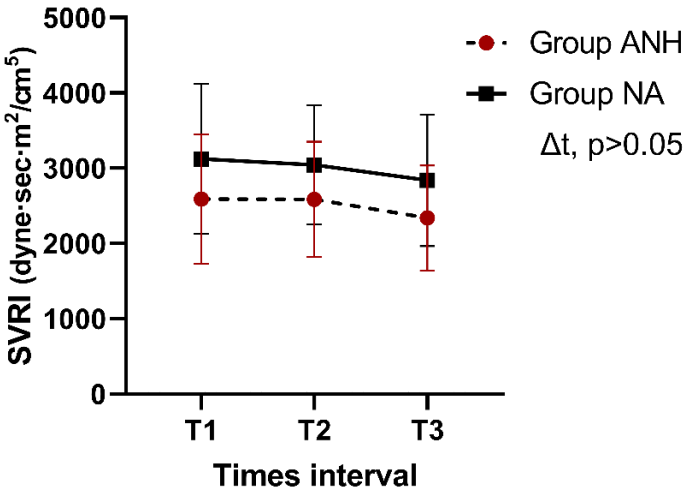


Grafik 8. SVV parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi, α, β (renk kodu: kırmızı=grup ANH, siyah=grup NA) Wilcoxon Signed Ranks, α T1 ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, β T2 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$

T3 zaman diliminde ölçülen diastolik basıncın T2'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,046).

T2 zaman diliminde ölçülen kalp hızının (KH) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,023). Aynı şekilde T3 zaman dilimi içerisinde ölçülen kalp hızının (KH) T1'de ölçülen değerlere göre azalması istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,029).

Bunların dışında değerlendirilen SVRI ve diğer hemodinamik parametrelerin belirtilen zamanlar içerisinde istatistiksel anlamlılığa neden olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 7).



Grafik 9. SVRI parametresinin otolog kan toplama işlemi boyunca zaman intervallerinde gruplara göre değişimi

Hemodinamik parametrelerin T1 ve T3 zamanları arasındaki değişimlerinin Grup ANH ve Grup NA arasındaki karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir. Sadece atım hacmi değişikliği (SVV) (p=0,008) ile nabız basınç değişikliği (PVV) (p<0,001) parametreleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer tüm hemodinamik parametrelerin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05).

Tablo 8. Grupların hemodinamik değerlerinin karşılaştırılması

	Grup ANH (n=20)	**Grup NA (n=20)**	**p***
CCE (unit)	0.20 ± 0.51	0.5 ± 0.57	0.373$^{\alpha}$
dP/dt_{max} (mmHg/msn)	-.36 [-0.83 - -0.10]	-0.60 [-0.875 - -0.28]	0.291$^{\beta}$
SVRI (dyn.sec.m^2/cm^5)	-251.85 ± 941.99	-285.20 ± 805.62	0.905$^{\alpha}$
CI (L/dk/m^2)	-0.06 ± 1.58	-0.49 ± 0.84	0.293$^{\alpha}$
SVI (mL/m^2)	3.75 ± 16.36	-2.90 ± 15.28	0.192$^{\alpha}$
CPI (W/m^2)	-0.19 ± 0.64	-0.30 ± 0.41	0.508$^{\alpha}$
Ea (mmHg/mL)	-0.29 ± 0.58	-0.17 ± 0.53	0.505$^{\alpha}$
PPV (%)	-1 [-4.5 - 1.5]	9 [5.5 - 13.5]	**<0.001$^{\beta}$**
SVV (%)	-2 [-5.5 - 2.5]	2 [-1 - 7]	**0.008$^{\beta}$**
Sistol Basıncı (mmHg)	-1.55 ± 36.10	-9.5 ± 21.96	0.405$^{\alpha}$
DiastolBasıncı(mmHg)	-3.15 ± 17.71	-1.35 ± 11.12	0.702$^{\alpha}$
MAP (mmHg)	-2.65 ± 23.80	-3.95 ± 13.69	0.833$^{\alpha}$
KH (atım/dk)	-11.90 ± 13.47	-9.65 ± 18.95	0.668$^{\alpha}$

(CCE: Kardiyak Verimlilik, dP/dt_{max}: Kontraktilite, SVRI: Sistemik Vasküler Rezistans İndeksi, CI: Kardiyak İndeks, SVI: Atım Hacmi İndeksi, CPI: Kardiyak İş Gücü İndeksi, Ea: Arteryel Elastans, PVV: Nabız Basınç değişkenliği, SVV: Atım Hacmi Değişikliği, MAP: Ortalama Arter Basıncı, KH: Kalp Hızı. Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] ve sayı (%) olarak sunulmuştur. $^{\alpha}$Student test, $^{\beta}$ Mann-Whitney U test, istatistiksel anlamlılık p<0.05)

Grup ANH ve Grup NA'nın otolog kan alma sırasında kaydedilen parametreleri ile preoperatif ve postoperetif dönemde hasta takibinde kullanılan takip parametreleri Tablo 8'de verilmiştir. Bu parametreler içerisinde sadece postoperatif dönem 24. saatte ölçülen kreatinin değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlığa neden olduğu görüldü (p=0.016). Takip için kullanılan ve otolog kan alma sırasında değerlendirilen diğer tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa neden olmadığı görüldü (p>0.05). Grup NA'daki noradrenalin tüketimi 92 [36.5 - 131] mcg (median [IQR]) olarak hesaplandı.

Tablo 9. Grupların otolog kan alma parametrelerinin, preoperatif ve postoperatif takip parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup ANH (n=20)	**Grup NA (n=20)**	**p***
Otolog öncesi Hg (g/dL)	15.47 ± 1.61	14.86 ± 1.55	0.230[a]
Otolog süresi (dk)	20.5 [16 - 29]	19 [15.5 - 26.5]	0.401[b]
Otolog miktarı (mL)	607.5 ± 131.06	582.5 ± 176.42	0.614[a]
Otolog sonrası Hg (g/dL)	12.42 ± 1.75	13.24 ± 1.30	0.101[a]
DO_2 indeks giriş (mL/dk)	532.45 ± 134.05	586.70 ± 192.36	0.307[a]
DO_2 indeks çıkış (mL/dk)	421.50 [377.50 - 548]	469 [415 - 602.50]	0.094[b]
Laktat giriş (mmol/L)	1.4 [1 - 2.05]	1.25 [1.05 - 2.3]	0.786[b]
Laktat çıkış (mmol/L)	1.25 [0.75 - 1.4]	1.30 [1.1 - 1.8]	0.179[b]
Postoperatif 24 saatte verilen mayi (mL)	4925 [4600 - 5500]	4675 [4450 - 5050]	0.218[b]
Postoperatif 24 saatte çıkarılan idrar (mL)	4625 [4075 - 5070]	4350 [4000 - 4700]	0.256[b]
Postoperatif 24 saatteki drenaj (mL)	600 [425 - 675]	550 [475 - 600]	0.567[b]
Preoperatif kreatinin (mg/dL)	0.84 [0.73 - 0.91]	0.74 [0.70 - 0.89]	0.303[b]
Postoperatif 1. saat kreatinin (mg/dL)	0.77 [0.68 - 0.85]	0.72 [0.62 - 0.83]	0.317[b]
Postoperatif 24. saat kreatinin (mg/dL)	0.83 [0.72 - 0.95]	0.70 [0.59 - 0.82]	**0.016[b]**
Ekstübasyon süresi (dk)	265.5 ± 81.30	260 ± 85.73	0.836[a]
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	2 [2-3]	2 [2-3]	0.801[b]

(Hg: Hemoglobin, DO_2: Doku Oksijen Sunumu, Veriler ortalama ± standart sapma, median [IQR] ve sayı (%) olarak sunulmuştur. [α]Student test, [β] Mann-Whitney U test, istatistiksel anlamlılık p<0.05)

5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma otolog kan toplamada ANH ve NA infüzyonu yöntemlerinin kardiyak verimlilik parametresi (CCE) ve diğer ileri hemodinamik parametreler açısından karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmaya alınan hastalarımızın demografik verileri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Birçok değişkenin klinik sonuçları değiştirebileceği otolog kan toplama gibi hassas bir işlem öncesinde gruplar arasında homojen bir dağılımın görülmesi çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini artırmaktadır. MostCare'in sağladığı preoperatif bazal hemodinamik değerleri karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Her iki grubunda otolog kan toplama işlemi öncesinde benzer hemodinamik verilere sahip olması sonuçların değerlendirilmesinde olası biasları en aza indirmektedir.

CCE, kardiyovasküler sistemin hemodinamik dengeyi koruyabilmesi için harcadığı enerji tahminlerini veren bir kardiyak performans parametresidir [149]. Kardiyovasküler sistemin performansı, ventrikül ile arteriyel sistem arasındaki etkileşimleri optimize etme yeteneğine bağlıdır [135, 138, 150]. Optimal ventrikülo-arteryel (V-A) eşleşmenin varlığında, kardiyovasküler sistem maksimum verimliliğe ulaşır. Kardiyak atım sırasında, ventriküler kuvvetlerin periferik dirençleri yenmek için harcadığı enerjinin sistolik döngü sırasında üretilen enerjiye oranı ne kadar düşükse kardiyak verimlilik o kadar yüksek olacaktır [135, 138, 150]. Sebeplerden daha çok bir sonuç parametresi olan CCE, hastalarımızın kardiyak performansını analiz ederken birincil amacımız olan PRAM parametresi olmuştur.

Otolog kan toplama işlemi sırasında birbirine alternatif olabilecek iki yöntemin başta CCE parametresi olmak üzere PRAM monitörünün sağladığı SV, CO, dP/dt_{max}, CPO, SVR, Ea, SVV, PPV gibi ileri kardiyovasküler takip parametreleri üzerinden yapılan karşılaştırmasında benzer hemodinamik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da kardiyak verimlilik korunmuştur.

Hastalarımızın postoperatif dönemde diğer klinik ve laboratuar takip parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu. Otolog kan toplama işleminde ve sonrasında benzer sonuçlar görülmüştür.

Kan yaşamsal bir sıvı olup ayrı işlevleri olan özgün yapılardan oluşmuş bir dokudur. Dolayısı ile kan transfüzyonuna doku nakli hatta organ nakli yaklaşımı yanlış olmayacaktır. Kan transfüzyonunu, James Bundell insandan insana 1818 yılında yaparak bir ilki gerçekleştirmiştir. 20. yüzyılın başlarında kan grubu antijenlerinin, tipleme yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırmasının keşfi ile klinik pratikte uygulanmaya başlanmıştır [13]. Gelişen teknoloji ile saklanma koşullarının kolaylaşması ve kanın kompanentlerine ayrılabilmesi bu etkinliği artırırken bulaşıcı hastalık geçirgenliğini önlemek için yapılacak testlerin keşfi işlemin güvenilirliğini artırmıştır.

Koroner arter bypass cerrahisi, yüksek miktarda kan transfüzyonu gerektiren cerrahi operasyonlardan biridir. Major bir cerrahi operasyon olması, operasyon sırasında heparinizasyon uygulanması, operasyonun doğası gereği hemodilüsyon ve koagülopati gibi durumların gelişmesi kan kaybının artmasına ve buna bağlı olarak artan miktarda kan transfüzyonu ihtiyacına neden olur. Kardiyak cerrahi tekniklerindeki gelişmelere rağmen hastaların yaklaşık % 40-70'i kan transfüzyonu gerektirir [151]. Russel ve arkadaşları İngiltere de yaptıkları bir çalışmada, kardiyak cerrahi yapan 24 adet merkezin ortalama allojenik kan kullanımını 5.07 ünite olarak tespit etmişlerdir [152].

Kardiyak cerrahilerde alınan önlemler ve gelişmiş transfüzyon tekniklerinin uygulanmasına rağmen kan transfüzyonuna duyulan ihtiyacın azaltılamaması hastaları transfüzyon reaksiyonları ile karşı karşıya getirmektedir. Kan ve kan ürünü transfüzyonları bazı hastalıkların taşınmasına, inflamatuvar yanıt oluşmasına, alerjik reaksiyon gelişimine ve enfeksiyon geçiş riskinde artışa sebep olabilir [153, 154]. En önemli transfüzyon komplikasyonlarından biri olan enfeksiyon geçişi donörlere yapılan serolojik testlere rağmen tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Schottstedt ve arkadaşlarının 3000 bağışçı üzerinde yaptığı çalışmada, kan toplama işleminden önce yapılan serolojik testler negatif sonuçlanmasına rağmen sonradan yapılan PCR

taramalarında 2 hastada hepatit B, 24 hastada ise hepatit C tespit edilmiştir [155]. Chikwem ve arkadaşları 364 sağlıklı bağışçı üzerinde Nijerya'da yaptıkları başka bir çalışmada ise alınan donör kanında %14.9 hepatit B, %5.8 HIV-1 ve %4.1 oranınında Plasmodium falciparume enfeksiyonu seropozitif olarak saptanmıştır [156]. Allojenik kan transfüzyonlarının hastane yatış süreleri ve hastane maliyetlerini arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [153, 154]. Allojenik transfüzyonlar, doza bağımlı olarak kısa ve uzun vadeli kötü sonuçlarla ilişkili olabilir. Transfüzyon yapılmayan hastalara kıyasla 1 ünite ES transfüze edilen hastalar %77 daha fazla düzeltilmiş ölüm oranlarına sahiptir [157]. Ölüm oranı kardiyak cerrahide infüze edilen her ünite allojenik kan için %0,5 arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [158]. Bu gibi komplikasyonlar nedeniyle gerekmedikçe kan transfüzyonundan sakınılmalı ve hastalar için yarar-zarar hesabı iyi yapılarak transfüzyon gerçekleştirilmelidir.

Allojenik kan transfüzyonunun meydana getirdiği olumsuz ve ölümcül sonuçlar araştırmacıları düşük maliyetli, güvenli ve hastanın kendi kanını koruma-kullanma uygulamalarına yöneltmiştir. Peroperatif hastanın kendi kanını toplama ve kan koruma teknikleri ile elde edilen başarılı sonuçlar günümüzde otolog kana olan ilgiyi artmıştır [159, 160]. Bu tekniklerin uygulanabilir olması, ilave ekip ve ekipman gerektirmemesi, maliyetlerinin uygun olması, güvenilir olması ve acil ameliyatlarda da kullanılabilir olması işlemin cazibesini artırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar da koroner arter hastalıklarının artması ile açık kalp cerrahisi ameliyatların günden güne artış gösterdiği görülmekte ve kan bankalarının ihtiyaca cevap vermekte zorlandığı tespit edilmektedir [161]. Otolog kanın klinik pratikte kullanıma girmesi ile birlikte allojenik kan gereksiniminin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [162]. Yine birçok çalışmada, cerrahiden önce toplanan otolog kanın KPB'den sonra hastaya verilmesinin allojenik kan gereksinimini %20-58 azalttığı bildirilmektedir [163-165]. Bütün bunların yanında allojenik kan transfüzyonu ile oluşacak riskleri ortadan kaldırmak, daha başarılı ve sağ kalım oranı yüksek operasyonlar gerçekleştirmek hedef haline gelmiştir. Biz de kendi kliniğimizde kan rezervlerini koruyabilmek, kan bağışı için donör bulma gayretlerini azaltmak ve kan naklinin

getireceği mortal yan etkilerden hastaları korumak için transfüzyon gerektirecek cerrahilerde otolog kan kullanımına ağırlık vermeye çalışmaktayız.

Hastanın kendi kanının hastaya tekrar verilmesi otolog kan transfüzyonu olarak tanımlanabilir. ANH uygulamaları allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını minimalize etmek için günümüzde sıklıkla uygulanan otolog kan transfüzyon yöntemlerinden biridir. Planlı cerrahi işlemlerde, anestezi indüksiyonundan önce veya sonra hastanın kendi kanının alınıp uygun koşullarda saklanması ve toplanan otolog kanın yerine uygun hacimlerde kristaloid ve kolloid sıvıların replase edilmesi ANH tekniğinin temelini oluşturmaktadır. Açık kalp ameliyatlarında sıklıkla uygulanan ANH; oldukça güvenilir, maliyetlerin düşük olduğu, uygulanması için ek personel gerektirmeyen ve hastalar için ciddi yan etkilerin olmadığı basit bir otolog kan toplama yöntemidir.

Erişkin hastaların bypass sisteminde kullanılan prime solüsyonların miktarı hastalara ve kullanılan setlere göre değişkenlik gösterip ortalama 1300-2000 ml arasındadır. Prime solüsyonları olarak dengeli elektrolit içeren kristaloid ve kolloid mayiler kullanılmakta ve bu prime solüsyonlar hemodilüsyona sebep olmaktadır [166, 167]. KBP cerrahilerinde en çok görülen kanama sebebi hemodilüsyona sekonder trombosit sayısı ve konsantrasyonundaki düşüşlerdir [168, 169]. KPB sırasında kullanılan prime solüsyonlardan kaynaklı hemodilüsyonel etki ve trombosit konsantrasyonundaki düşüşün, intraoperatif morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [170, 171].

KBP operasyonlarında kullanılan prime solüsyonları ve otolog kan toplama işleminde uygulanan ANH nedeniyle oluşan aşırı dilüsyon hastalarda hedeflenen Hct değerlerinin altına düşülmesine ve peroperatif dönemde kanama miktarının artmasına neden olabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass sistemi devreye girdiği anda kardiyak riskli bu hasta grubunda kritik Hct değerlerinin altına düşülmesi doku oksijen sunumunda azalmaya ve iskemik organ hasarına neden olabilir [172]. Biz de KBP cerrahilerinde ANH uygulamasının hemodilüsyonu artırabileceği fikriyle yola çıkarak normovolemiyi korumak amacıyla adeta bir kontrol grubu gibi düşük doz

vazopressor uygulamasının otolog kan toplama esnasında ANH tekniğine alternatif bir yöntem olabileceğini düşündük.

ANH uygulamasında hedef Hct değerleri hastaların mevcut risk faktörlerine ve geçireceği cerrahiye göre değişkenlik göstermektedir. Sağlıklı bireylerde aşırı hemodilüsyon (Hct %20) ile daha fazla kan koruma sağlanabilirken [173] bu uygulamanın beraberinde getirdiği problemler kardiyak riskli hasta grubunda Hct alt sınır değerlerini daha yüksek tutmamızı gerektirir. Büyük miktarlarda otolog kanın toplanması işlemi zaman alıcı hale getirir (450 mL'lik torba başına 10-15 dakika) ki bu durum operasyon süresinin uzaması nedeniyle istenmeyebilir. Ayrıca alınan büyük volümlerin karşılığında normovolemiyi sağlamak amacıyla daha fazla asellüler solüsyonların replase edilmesi koagülasyon bozukluklarına katkıda bulunabilir [174, 175].

Normal koşullar altında kalp, koroner vazodilatasyon ile ANH uygulamasına cevap vermektedir [176]. Bu kompansatuar mekanizma, koroner stenoz varlığında körelmekte ve miyokard iskemisinin geliştiği Hct eşiği yükselmektedir [177]. ANH işlemi yapılacak açık kalp ameliyatlarında hastaların miyokard fonksiyon bozukluğu yoksa %20-24, miyokard disfonksiyonu mevcut ise %28-30 Hct değerlerine kadar hemodilüsyon önerilmektedir [15]. Singbartl G ve arkadaşlarına ait bir çalışmada ise Hct' nin normal kabul edilen sınırının %32, optimal kabul edilen sınırının %30, tolerasyon sınırının da %20 olduğu önerilmektedir [74]. Bu verilerin ışığında çalışmamıza dahil ettiğimiz kardiyak açıdan riskli hastalarımızda prime solüsyonları ile oluşacak hemodilüsyonu da göz önünde bulundurarak Hct için güvenli alt sınırımızı %30 olarak belirledik. Otolog kan toplama hesaplamalarımızı bu Hct değerini hedef alarak gerçekleştirdik.

Yüksek riskli hastalarda hemodinamik takibin birincil amacı, iskemik ve kardiyak komplikasyonları önlemek için doku perfüzyonu ve oksijenasyonun değerlendirilmesidir. Kardiyovasküler izleme hemodinamik bozuklukları tahmin edebilir ve tedaviyi optimize edebilir. Kardiyak indeksi (CI) değiştirmek için yeterli tedaviyi tanıma ve sağlama yeteneği, hemodinamik değerlendirmenin en önemli köşe taşlarından biridir. Kalp-Akciğer etkileşimi kullanılarak sağlanan intraoperatif CO

optimizasyonunun hastanede kalış süresini, yoğun bakıma yatışlarını ve büyük cerrahiler sonrasında mortaliteyi azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [178, 179]. Doku perfüzyonu, klinik pratikte yaygın olarak kalp hızı ve arteriyel kan basıncı gibi hemodinamik parametreler, arteriyel kan gazında laktat düzeyi ve idrar çıkışı ile takip edilmektedir. Ancak bu parametreler her zaman doğru sonuca ulaşmayı sağlayamamaktadır. Bu yüzden açık kalp cerrahisi uygulanan hastaların perfüzyon durumlarının hızlı bir şekilde bozulabileceği düşünüldüğünde daha ileri takip parametrelerine ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Özellikle kardiyak nedenli perfüzyon bozukluklarını erken teşhis edebilmek için geliştirilmiş birçok kardiyak output ölçüm yöntemi (Fick Yöntemi, ekokardiyografik ölçümler, termodilüsyon yöntemleri, arteriyel basınç trasesi üzerinden kardiyak output hesaplamaları) tanımlanmıştır. Literatürde; ekokardiyografik ölçümler halen altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, termodilüsyon yöntemlerinin de güvenli bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir [108]. Ancak bu iki yöntemin de günlük pratikte uygulanması zahmetli ve maliyetlidir. Her hastaya yatak başında düzenli bir şekilde ekokardiyografik inceleme yapılması pratik bir uygulama değildir. Termodilüsyon yönteminde de düzenli aralıklarla indikatör madde ile kalibrasyona veya belirli aralıklarla manuel olarak yapılan ölçümlere ihtiyaç duyduğundan sürekli izlemeye uygun değildir.

Bizim de çalışmamızda kullandığımız arteryel basınç trasesi üzerinden kardiyak output ölçümü yapan MostCare basınç kayıt analitik yöntemi (PRAM) başlangıç kalibrasyonu gerektirmeyen bir hemodinamik monitörizasyon yöntemidir. Bu yeni yöntem, yüksek frekansta (1.000 Hz) örneklenen arteriyel basınç profili değişikliklerinin matematiksel analizine dayanmaktadır. Radyal arterde kaydedilen basınç sinyalinden her vuruşta SV değerlendirmesine izin verir [23]. CO değişikliklerini gerçek zamanlı olarak tespit etme yeteneği, kritik hastalarda klinik kullanımı için PRAM'ı çekici hale getirmektedir.

MostCare, deneysel ve klinik ortamlarda, altın standart yöntemler olan termodilüsyon ve ekokardiyografiye karşı doğrulanmıştır ve farklı hemodinamik koşullar altında makul CI tahminleri yapmaktadır [180-183]. Romano ve

Pistolesi, hemodinamik olarak stabil hastalarda PRAM ile CI tahminlerinin hem doğrudan oksijen Fick yöntemi hem de ThD ile elde edilen CI ölçümleriyle uyumlu olduğunu göstermişti [23]. Franchi ve arkadaşları, seçilmiş 30 sepsis hastasında noradrenalin infüzyonu sırasında gelişen hemodinamik değişiklikler üzerine yaptıkları çalışmada kabul edilebilir bir hata yüzdesi ile MostCare sistemi ve aralıklı ThD arasında iyi bir uyum olduğunu göstermiştir [184]. Dobutamin infüzyonu alan hastalarda yapılan bir çalışmada, taşikardi ve vasküler tonus değişikliklerine bağlı olarak hemodinaminin unstabil seyrettiği anların analizinde, ThD ve TEE ile karşılaştırıldığında MostCare algoritmasının yüksek derecede hassasiyetle çalıştığı gösterilmiştir [114]. Nitroprussid infüzyonu alan hemodinamik koşulların hızla değişebildiği hastalar üzerine yapılan bir çalışmada PRAM tarafından yapılan CO değerlendirmelerinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır [23]. Atımdan atıma bir analiz sağladığından kan kaybı, tamponad veya arteriyel dirençteki değişikliklerden kaynaklanan ani CO değişikliklerini PRAM'ın hızlı bir şekide tespit edilebildiği bir başka çalışmada da gösterilmiştir [185]. Yapılan bu çalışmaların ışığında bizde, hemodinamik koşulların değişkenlik göstereceği ve ileri hemodinamik takip gerektiren çalışmamız için MostCare' in basınç kayıt analitik metot yöntemini (PRAM) tercih ettik.

Hastalardan otolog kan alınması fizyolojik bir süreç olmayıp bu işlem sırasında kardiyovasküler sistemin stabilitesinin sürdürülebilmesi hastalar için kritik önem taşımaktadır. Kontrolsüz kan alımı ile hemodinaminin bozulması doku oksijen sunumunda azalmaya ve iskemiye bağlı organ hasarına neden olacaktır. Kardiyovasküler sistem belirli eşiklere kadar kan kayıplarına karşı kompansatuar yanıtlar geliştirmiş olsa da doku perfüzyonunun bozulabileceği göz önünde bulundurularak otolog kan alımı sırasında hastalara destekleyici tedaviler yapılmalıdır.

Klinik pratikte otolog kan alımı için sıklıkla ANH yöntemi kullanılmaktadır. Transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılan bu teknikte hastaların kan kayıpları IV replasman solüsyonları ile yerine koyulmaktadır. Kaybedilen intravasküler volümün (kan) yerine, sisteme yeni volüm (kristaloid,kolloid) eklenmesi kardiyovasküler sistemin optimum şartlarda çalışmasını devam ettirmek için telafi

amacıyla uygulanabilecek en ideal yöntem olarak gözükmektedir. ANH üzerine yapılan çalışmaları incelediğimizde güvenli sınırlar içerisinde otolog kan toplamanın hemodinamiyi ve doku oksijenizasyonunu bozmadığı ve bu teoriyi desteklediği gösterilmiştir [186]. Bizde bu teoriden yola çıkarak otolog kan alımı sırasında normovolemiyi sürdürmek amacıyla vasopressor ajan (Noradrenalin) kullanımının, kardiyovasküler sistem ve doku oksijenizasyonu üzerine etkilerini incelemeyi planladık.

KBP cerrahilerinde otolog kan toplama işlemi ile görülebilecek aşırı hemodilüsyonu engellemek için ANH yöntemine alternatif bir yöntem olarak normovolemiyi korumak amacıyla düşük doz noradrenalin infüzyonu (0,01-0,05 mcg/kg) uygulanabileceğini düşünüyoruz. Böylece hastalardan otolog kanı toplanırken aşırı hemodilüsyonun önüne geçerek halihazırda kan kaybının fazla olduğu açık kalp cerrahilerinde kanama miktarları azaltılabilir. Ayrıca otolog kan toplama işlemi esnasında kristaloid veya kolloid mayiler ile dilüsyon yapılmadan toplanan hasta kanı, ANH tekniğiyle alınan aynı volümdeki kana göre daha konsantre şekilde kan komponentlerini içerecektir. Kardiyak açıdan riskli bu hasta grubunda sisteme sıvı girişi olmadan, noradrenalinin infüzyonu ile basit hemodinamik takip parametreleri (KTA, TA, SPO_2) üzerinden normovoleminin sürdürülmesi kardiyovasküler performansı olumsuz yönde etkileyebilir. Bu sebeple hemodinamik parametrelerin detaylı bir şekilde analizi gerekmektedir. Bu çalışmanın ana amacı otolog kan toplama işlemi esnasında gelişen hemodinamik değişimleri, MostCare' in sağladığı ileri kardiyak takip parametreleri ile değerlendirmek ve otolog kan toplamada birbirine alternatif olabilecek 'ANH' ve 'Düşük doz noradrenalin infüzyonu' tekniklerini kendi içinde karşılaştırmak olacaktır.

Çalışmaya alınan hastalarımızın demografik verilerini incelediğimizde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını gördük. Demografik verilerin benzer ve hasta gruplarımızın homojen dağılması çalışma sonuçlarımızı olumlu yönde etkileyecektir.

MostCare'in sağladığı preoperatif bazal hemodinamik değerlerimizi incelediğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamaktadır. dP/dt_{max} ve CPI haricinde tüm verilerin normal sınırlarda olduğunu gözlemledik. Kontraktilite parametresi ($dP/dt_{max)}$ ANH grubunda 1.57[1.34 – 2.18] ve NA grubunda 1.60[1.35-1.80] değerleri normal sınırların üzerinde ve benzerdi. Preload ve afterloadın normal olarak değerlendirildiği iki gruptada kontraktilitenin izole yüksekliği otolog kan alımı öncesinde klinik olarak anlamlı değildi. Kardiyak iş gücü (CPI) parametresi ANH grubunda 0.94[0.62-1.35] ve NA grubunda 0.77[0.60-1.09] değerleri ile normal sınırın üzerindeydi. Kardiyak yetmezliğin prognostik bir göstergesi olan CPI parametresinin normal sınırların üzerinde olması klinik ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm kardiyovasküler etkileşimlerin bir sonucu olarak kardiyak verimliliği değerlendiren CCE parametresi her iki gruptada benzer giriş değerlerine sahipti. Değerlendirilen bu parametrelerin ışığında her iki grubunda otolog kan toplama işlemi öncesinde benzer hemodinamik verilere sahip olması sonuçlarımızı güçlendirecektir.

Otolog kan alımı sırasında ANH grubunu incelediğimizde (Tablo 6) otolog kan toplama işlemi öncesi (T1), otolog kan toplama işlemini ortası (T2) ve otolog kan toplama işlemini sonu (T3) olmak üzere tüm zamanlar arasında (T1-T2-T3) yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre Dp/dt_{max}, CPI ve KH parametreleri haricinde diğer parametrelerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

ANH grubu otolog kan toplama işlemi zaman dilimlerinin birbirine göre (T1-T2, T1-T3, T2-T3) değişimlerini incelediğimizde;

Otolog işlemi öncesinde (T1) 2589 ± 856.55 dyn.sec.m2/cm5 olan SVRI değeri, otolog işlemi sonunda (T3) 2156 [1890 - 2608] dyn.sec.m2/cm5 düşmüştür. Klinik olarak bu durum hemodilüsyona sekonder kan viskozitesi ve periferik vasküler direncin düşmesiyle açıklanabilir [9].

Sol ventrikül ardyükünün spesifik bir göstergesi olan Ea parametresi otolog işlem öncesi (T1) 0.93 [0.62 -1.33] mmHg/ml'den otolog işlem sonrası (T3) 1.06 [0.92 – 1.23] mmHg/ml artış göstermiştir. Afterload değerlendirmelerinde SVRI parametresinden daha spesifik bir gösterge olan Ea parametresi, gösterdiği minimal artış düzeyi ile normal sınırlara (1.1 – 1.4 mmHg/ml) yaklaşmıştır. Otolog işlem

sonunda (T3) Ea'nın yinede normal sınırların altında seyretmesi sistemin hemodilüsyona bağlı kompansatuar bir yanıt olarak periferik vasküler direnci düşük tuttuğunun bir göstergesidir. T1 anına göre T3'te kardiyak verimliliğin artış göstermesi kardiyovasküler sistemin yapılan Ea değişiklikleriyle birlikte optimum çalışma şartlarına ulaştığını gösterebilir. Otolog işlem ortasında (T2) 1.33 ± 0.45 mmHg/ml ile en yüksek değere ulaşan Ea değeri otolog işlemin sonunda (T3) 1.06 [0.92 – 1.23] mmHg/ml'ye gerilemesi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ea parametresindeki bu dalgalanmaların, venöz sistemden bir yandan kan toplanırken aynı anda sisteme sıvı replase edilmesi nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz.

Sistolik basınç, diastolik basınç ve ortalama arter basıncı; kan viskozitesinin azalması ve beraberinde periferik vasküler direncin düşmesine bağlı olarak benzer düşüşler göstermiştir. Bu parametrelerdeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Düşük kan viskozitesi intravasküler akışı artırarak önyükün artmasına sebebiyet verir [187]. ANH sırasında intravasküler volüm hipovolemiden-hipervolemiye sürekli değişkenlik gösterir. Bu dinamik durumlar esnasında SVV ve PPV parametrelerinin intravasküler hacim değişikliklerini doğru bir şekilde tahmin edebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [188]. Otolog işlemi öncesinde (T1) %9,5 olan PPV ve %10 olan SVV parameterlerinin otolog işlemi sonunda (T3) sırasıyla %6.5 ve %8.5'e gerilemesi preload artışının göstergesidir.

Çalışma hastalarımızda preload artışı ve afterload azalmasına bağlı olarak otolog işlemi öncesinde (T1) 39[28 - 56] ml/m2 olan SVI değeri otolog işlemi sonunda (T3) 45.9 ± 11.43 ml/m2 olmuştur. Bu değerlere göre kan viskozitesinin düşmesi venöz dönüşte artışa neden olarak LV diyastol sonu basınçlarında artışa ve ardından Frank-Starling ilişkisine göre SV'de artışa yol açmıştır diyebiliriz. İn vitro ölçümlere göre , hematokrit değerinin %42'den %29'a düşürülmesi, kan viskozitesinde %23'lük bir azalma sağlar, bu da kan damarlarındaki laminer akış için Poisseuille yasasına göre SV'de %30'luk bir artışla sonuçlanır (**$Q = \pi.r.4 \times \Delta P/8\ \eta.L$**, **Q:**akış, **r:**damar yarıçapı, **ΔP:**basınç gradiyenti, **L:**damar uzunluğu ve

η:viskozitedir) [187]. Otolog kan toplama işleminin ortasına (T2) göre işlemin sonunda (T3) SVI parametresindeki artış istatistiksel olarakta anlamlıydı ($p<0.05$).

ANH grubunda ki hastalarımızı incelediğimizde; otolog işlem öncesinde (T1) 86 atım/dk olan kalp hızı (KH), otolog işlemin ortasında 75 atım/dk (T2) ve otolog işlemin sonunda (T3) 74 atım/dk'ya gerilemiştir. Anestezi altında yapılan ANH uygulamalarında intravasküler volüm korunduğu sürece kalp hızı korunmaktadır. KH parametremizde bir artış olmaması hastalarımızı otolog kan toplama esmasında hipovolemiden koruduğumuzun bir göstergesidir. Anestezi altındaki hastalarda ANH sırasında kalp hızının artmaması, otonom sinir sisteminin anestezikler tarafından baskılanmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca kullanılan opioidlere bağlı merkezi vagal uyarınında bu duruma katkısı bulunabilir [189]. T1 zaman dilimine göre T2 ve T3'te ki bu gerileme klinik ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

ANH sırasında kan viskozitesi düşer, venöz dönüş artar ve art yük azalır. Tüm bu mekanizmalar kalp debisini (CO) artırır [189]. ANH'nin hemodinamik etkilerine odaklanan çalışmalar, kan oksijen içeriğindeki azalmayı telafi eden ve doku oksijen iletimini sürdüren CO 'de artış olduğunu göstermiştir [8, 190]. Çalışma hastalarımızı incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı olmasada otolog işlem öncesinde (T1) 3.30 [2.40 – 3.95] L/dl/m^2 olan kardiyak indeks (CI), otolog işlem sonunda (T3) 3.10 [2.55 – 4.25] L/dl/m^2 gerilemiştir. SVI artışa rağmen kalp hızındaki düşüş, CI' te ki bu azalmayı açıklayabilir. Ayrıca doku oksijenizasyonunu korumak amacıyla kardiyak debide ki kompansatuar artışlar artan anestezik derinliğe bağlı baskılanabilmektedir [190]. Otolog işlem sonunda CI normal sınırlarda ölçülmüştür ve otolog işlem öncesine göre gösterdiği minimal düşüş klinik olarak anlamlı değildir. Otolog kan toplama işleminin ortasında (T2) 2.5 [2.35 – 3.30] L/dl/m^2 olarak ölçülen CI otolog işlemin sonunda (T3) 3.10 [2.55 – 4.25] L/dl/m^2 artış göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). T2 ve T3 zaman dilimlerinde kalp hızı değişmezken CI'teki bu artış SVI artışıyla korelasyon göstermiştir.

Kontraktilite paramteresini incelediğimizde ANH grubunda tüm zamanlar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p<0.05$). Otolog işlem

öncesinde (T1) 1.69 [1.40-1.85] mmHg/msn olan dP/dt, otolog işlem ortasında (T2) 1.19 [0.94 – 1.51] mmHg/msn'ye, otolog işlem sonunda da (T3) 1.27 ± 0.33 mmHg/msn'ye düşerek normal aralığa gelmiştir. Venöz dönüşteki artış ve ardyükte ki azalmaya karşılık kalp normal aralıkta (0.9 – 1.3 mmHg/msn) kontraktilite cevabı oluşturarak optimum hemodinamik çalışma şartlarına ulaşmıştır diyebiliriz. T1 zaman dilimine göre T2 ve T3'te ki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

ANH grubu kardiyak iş gücü (CPI) parametresinde tüm zamanlar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyor ($p<0.05$). Otolog işlemi öncesinde (T1) 0.76 [0.56 – 1.02] W/m^2 olan değer otolog işlem ortasında (T2) 0.63 [0.44 – 0.89] W/m^2'ye, otolog işlem sonunda da (T3) 0.72 [0.47 – 1.17] W/m^2'ye düşmüştür. T1 zaman dilimi ile karşılaştırıldığında T2'de ki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Formüle göre (**CPO** = MAP X CO / 451) CPI'daki düşüş MAP ve CI parametrelerindeki düşüşlerle korelasyon göstermiştir. Kalp yetmezlikli hastalarda mortalitenin güçlü bir belirteci olan CPI tüm zamanlar içerisinde normal parametre değerleri (0.5 – 0.7 W/m^2) içindeydi. Bu nedenle değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunsa da klinik olarak anlamlı değildi.

Çalışma hastalarımızı kardiyak verimlilik (CCE) açısından incelediğimizde başlangıç verimlilik düzeyimiz ANH uygulamasıyla birlikte artış göstermiştir. Otolog işleminden önce (T1) 0.05 [-0.34 – 0.18] unit olan CCE değerimiz, otolog işlemin ortasında 0.09 [-0.11 – 0.28] unit değerine, otolog işlemin sonunda ise 0.15 [-0.11 – 0.26] unit değerine çıkmıştır. CCE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Düşen Hct değerlerine bağlı olarak doku oksijen sunumunu korumak amacıyla kardiyovasküler sistem kardiyak debiyi korumaya ve artırmaya çalışır. Viskozitedeki azalmaya bağlı olarak periferik vasküler direncin düşmesi ve venöz dönüşün artması V-A eşleşmesinde iyileşme sağlamıştır. Kalbin daha düşük kontraktilite ile daha fazla atım hacmi oluşturması, V-A eşleşmesinin daha optimum düzeylere yaklaştığının ve kardiyak verimliliğin arttığının göstergesidir. ANH işlemi sırasında KH' da ki azalma, diyastolik doluş süresinin uzamasını sağlayarak kalbin ejeksiyondan önce yeterli önyük oluşturmasına katkıda bulunacaktır. Arteryel sistemin kompliyansı da zaman bağımlıdır. Arteryel sistemin kompliyans hareketini gösterebilmesi için kalp tarfından izin verilen süre azalırsa damarlar daha sert bir

yapıya sahip olacaktır [191, 192]. Bu nedenlerden ötürü kalp hızındaki azalma V-A eşleşmesini iyileştirerek verimliliği artırabilir.

Otolog kan alımı sırasında NA grubunu incelediğimizde (Tablo 7) otolog kan toplama işlemi öncesi(T1), otolog kan toplama işlemini ortası (T2) ve otolog kan toplama işlemini sonu (T3) olmak üzere tüm zamanlar arasında (T1-T2-T3) yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre Dp/dt_{max}, CI, CPI ve PPV parametreleri haricinde diğer parametrelerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

NA grubu otolog kan toplama işlemi zaman dilimlerinin birbirine göre (T1-T2, T1-T3, T2-T3) değişimlerini incelediğimizde;

Otolog işlem öncesi (T1) 3122 ± 994 dyn.sec.m^2/cm^5 olarak öçülen SVRI değeri otolog işlem ortasında 3043 ± 790 dyn.sec.m^2/cm^5'e otolog işlem sonunda ise 2575 [2289 - 3451] dyn.sec.m^2/cm^5'e gerilemiştir. Çalışma hastalarımızda, otolog kan toplama sırasında intravasküler kan hacmi azalırken noradrenalin uygulaması ile vasküler sistemin hemodinamiyi korumak amacıyla vazokonstrüksiyon ile bu duruma cevap vereceği düşünülürken sistemik vasküler dirençteki bu azalış beklenmedik bir durum olmuştur. Otolog kan toplama işleminin başındaki değerlere göre işlem sonunda düşüş görülsede tüm zaman dilimlerinde SVRI normal değerlerin (1600 – 2400 dyn.sec.m^2/cm^5) üzerindeydi. Bu durum vasküler sistemin anestezi indüksiyonuna sekonder başlangıçta verdiği vazokonstürktör cevabın etkilerinin devam ettiği şeklinde yorumlanabilir. Her ne kadar periferik vasküler direnç başlangıca göre azalsada tüm zaman dilimlerinde normalin üzerinde seyrederek normovolemi korunmuştur. Ardyükün spesifik bir belirteci olan Ea parametreside SVRI ile korelasyon göstermiş, T1 zaman diliminde 1.55 [1.11 – 1.87] mmHg/ml olan değer T2 anında 1.50 ± 0.40 mmHg/ml'ye T3 anında ise 1.27 [1.09 – 1.75] mmHg/ml'ye gerilemiştir.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, atım hacminin atımdan atıma değişkenliğini yansıtan SVV ve PPV parametreleri intravasküler hacim durumunun ve sıvı yanıtının etkili bir dinamik göstergesi olarak kabul edilmektedir [193]. Otolog işlem öncesinde normal başlangıç değerlerinde olan SVV (%8 [5 - 10]) ve PPV

(%9.35 ± 2.43) parametreleri, otolog işlemin sonunda sırasıyla %10,5 [8 – 15] ve %18 [15.5 - 20]' ye yükselmiştir. SVV parametresi başlangıç değerine göre artış gösterse de otolog işlem sonunda normal aralıkta (< %15) kalarak intravasküler hacmin normal olduğunu göstermiştir. SVV parametresinin aksine intravasküler hacmin zamanla azaldığı NA grubunda PPV değerinin normal aralığın (< %15) üzerine çıkması klinik ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Yapılan birçok çalışma, PPV'nin damar içi volüm durumunu tahmin etmede kardiyak dolum basınçlarından ve hacimsel ön yük belirteçlerinden çok daha doğru olduğunu göstermiştir [142]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi noradrenalin alan 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada PPV parameteresinin sıvı yanıtlılığını saptamada SVV'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [194].

Otolog işlem öncesinde (T1) 33 [28.5 – 53.5] ml/m^2 ile normal sınırların altında (35 – 45 ml/m^2) seyreden SVI parametresi, otolog işlem ortasında (T2) 35.55 ± 10.16 ml/m^2' ye, otolog işlem sonunda ise 36.65 ± 10.34 ml/m^2'ye yükselerek normal aralıkta seyretmiştir. Otolog kan alımına bağlı önyük zamanla azalsa da periferik vasküler direncin başlangıca göre düşmesi atım hacminin korunmasını sağlamıştır diyebiliriz. Aynı şekilde preload ve afterload bağımlı kontraktilite parametresini incelediğimizde; sistemik vasküler direnç ve arteryel elastansın en yüksek olduğu T1 zaman diliminde dP/dt 1.65 [1.38 – 1.90] mmHg/msn ile normal çalışma aralığının üzerindeydi. Ardyükün zamanla azalması ile kontraktilite parametreside normal çalışma aralığına (0.9 – 1.3 mmHg/msn) gelmiştir. Aynı zaman aralığında önyükte de düşüş gözlensede ardyükteki düşüşe bağlı olarak kalp daha düşük kontraksiyon ile daha fazla atım hacmi oluşturmuştur. Önyükün düşmesiyle birlikte kontraktilitenin azalması beklenen bir durum iken ardyükün düşmesi kalbin daha optimum şartlarda volüm oluşturmasını sağlamıştır. dP/dt' nin T1'e göre T2 ve T3'te ki düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Otolog işlem öncesinde (T1) 79 atım/dk olan kalp hızı (KH), otolog işlemin ortası (T2) ve sonunda (T3) 70 atım/dk'ya gerilemiştir. T1 zaman dilimine göre T2 ve T3'te ki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Otolog kan toplanırken KH'da bir artış olmaması, sempatik yanıta neden olacak kadar intravasküler hacim kaybı olmadığını düşündürebilir. Genel anestezi altındaki bu çalışma grubumuzda

kalp hızının artmaması daha önce bahsettiğimiz gibi otonom sinir sisteminin anestezikler tarafından baskılanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Otolog işlem öncesinde (T1) 2.95[2.40 – 3.15] L/dk/m^2 ile normal aralıkta olan CI değeri, otolog işlemin ortasında (T2) 2.30 [2.10 – 2.70] L/dk/m^2'ye otolog işlem sonunda ise 2.40 [2.05 – 2.80] L/dk/m^2'ye düşmüştür. Başlangıca göre atım hacmi korunmuş hatta yükselmişken hastalarımızın kalp hızı azaldığı için kardiyak debileride düşüş göstermiştir. T1 zaman dilimine göre T2 ve T3'te ki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sistolik basınç, diastolik basınç ve ortalama arter basıncı; intravasküler hacim kaybı ve periferik vasküler direncin başlangıca göre azalmasına bağlı olarak benzer düşüşler göstermiştir. Diyastolik basınçta T2 zamanına kıyasla T3'te ki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olsada klinik olarak anlamlı değildi.

Otolog işlemi öncesinde (T1) 0.71 [0.57 – 1.19] W/m^2 olan CPI değeri otolog işlem ortasında (T2) 0.55 [0.44 – 0.70] W/m^2'ye, otolog işlem sonunda da (T3) 0.48 [0.42 – 0.66] W/m^2'ye gerilemiştir. T1 zaman dilimi ile karşılaştırıldığında T2 ve T3'te ki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Formüle göre (**CPO** = MAP X CO / 451) CPI'daki düşüş kardiyak debi düşüşünden etkilemiş ve korelasyon göstermiştir. CPI, T1 ve T2 zaman diliminde normal T3 anında ise normale yakın değerler gösterdi. CPI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunsa da klinik olarak bu fark anlamlı değildi.

Çalışma hastalarımızı kardiyak verimlilik açısından incelediğimizde başlangıç verimlilik düzeyimize göre otolog kan toplama işlemi ortası ve sonunda artış olmuştur. Otolog işleminden önce (T1) -0.11 [-0.48 – 0.29] unit olan CCE değerimiz, otolog işlemin ortasında -0.03 [-0.27 – 0.15] unit değerine, otolog işlemin sonunda ise -0.07 [-0.25 – 0.11] unit değerine çıkmıştır. Verimlilik değerlerimiz tüm zamanlar içerisinde negatif olsada başlangıç verimlilik değerimizin altına düşmemiştir. CCE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu. İntravasküler hacim azalmasına rağmen kalbin daha düşük kontraktilite ile daha fazla atım hacmi oluşturması kardiyak verimliliğin arttığının bir

göstergesidir. Daha önce bahsettiğimiz gibi kalp hızındaki azalma da diyastolik doluş süresinin uzatarak ve kompliyans hareketi için vasküler sisteme süre tanıyarak V-A eşleşmesini iyileştirmiş olabilir.

ANH ve NA gruplarının otolog kan toplama işlemi sürecinde hemodinamik değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında (Tablo 8) ; SVV ve PPV parametreleri haricinde iki grubun karşılaştırmasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kan kaybının IV solüsyonlarla yerine koyulduğu ANH grubuna göre herhangi bir volüm replasmanı yapılmayan NA grubunda, intravasküler hacim değişikliklerinin spesifik göstergesi olan bu iki paramtredeki değişim klinik ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). MostCare'in bize sağladığı diğer parametreleri incelediğimizde her iki gruptaki hastalar benzer hemodinamik değişimler göstermiştir. Kardiyovasküler sistemin değişen hemodinamik durumlara karşı gösterdiği tüm yanıtların bir sonucu olarak ortaya çıkan ve kardiyak performansın güçlü bir belirteci olan kardiyak verimlilik parametresi çalışma gruplarımızın karşılaştırmasında bize yol gösterici olmuştur. Her iki grubun CCE değişimleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Uygulunan yöntem açısından birbirinden oldukça farklı olsada, her iki hasta grubunda da kardiyak verimliliğin korunması, bu iki tekniğin otolog kan toplama sırasında birbirine alternatif uygulamalar olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalarımızın otolog kan toplama öncesinde ve sonrasındaki Hb düzeylerini, toplanan otolog kan miktarını ve otolog kanın hastalardan toplanma sürelerini karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (Tablo 9). Aynı kan hacimlerinin farklı sürelerde veya farklı kan hacimlerinin aynı sürede hastalardan toplanması iki grup arasında hemodinamik dalgalanmaların görülmesine, kardiyovasküler sistemin olağan dışı kompansatuar yanıtlar geliştirmesine neden olabilirdi. Hastalarımızdan toplanan otolog kan hacimlerinin ve toplama sürelerinin benzerlik göstermesi iki grubun karşılaştırılmasında sağlıklı sonuçlar almamızı sağlamıştır.

Dokulara oksijen transportu, kardiyak ve respiratuvar fonksiyonların düzenli ve efektif çalışması ile gerçekleşmektedir. Formüle göre ($DO_2 = CO \times CaO_2$) doku

oksijen sunumunun temel sağlayacıları kardiyak debi ve arteryel oksijen içeriğidir. Tam kan alınmasının ardından arteryel O_2 içeriği azalır, ancak telafi edici hemodinamik mekanizmalar ve ekstra O_2 taşıma kapasitesinin varlığı bu düşüşleri hastalarda kompanse edebilir [195]. ANH üzerine yapılan çalışmalar oksijen içeriğindeki akut azalma ile ortaya çıkan kardiyak debi artışının doku oksijen sunumunu koruduğunu göstermiştir [186, 196]. Hastalarımızın DO_2 değerlerini incelediğimizde otolog kan toplama öncesinde normal düzeyde (500 – 600 ml/dk) olan doku oksijen sunumu, otolog kan toplama sonrasında düşüş göstermiştir (Tablo 9). Her iki grubun giriş ve çıkış değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki gruptada otolog kan toplama işlemi öncesine göre otolog işlem sonunda CI'te düşüş olması DO_2'de ki bu azalışı açıklamaktadır. Doku oksijen sunumundaki azalmaya bağlı her iki grubunda kardiyak debiyi artırmak için sempatik yanıt göstermemesi çalışmamız açısından ilginç sonuçlardan biridir.

Hastalarımızın postoperatif aldıkları ve çıkardıkları değerlendirildiğinde, intravasküler volüm replasmanı yapılan ANH grubuna göre volüm replasmanı yapılmayan NA grubunda postoperatif sıvı dengesi açısından bir farklılık gözlenmedi.

Postoperatif cerrahi drenlerden gelenlerin volüm olarak karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu durum iki farklı otolog kan toplama yönteminin koagülasyon faktör düzey ve fonksiyonları üzerinde bir değişikik oluşturmadığının göstergesi olabilir.

Hastaların preoperatif kreatinin ve postoperatif kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Postoperatif 24. st kreatinin değerleri karşılaştırıldığında ilginç bir şekilde NA grubundaki hastaların değerleri ANH grubuna göre daha düşük tespit edildi. İntravasküler volüm replasmanı yapılmayan NA grubunda gözlenen bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı ise de klinik olarak bir anlam ifade etmiyordu ($p<0.05$).

Postoperatif klinik takiplerde hastaların ekstübasyon süreleri ve yoğun bakım yatış süreleri açısından da iki grup arasında bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız allojenik transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla otolog kan toplamanın sıklıkla uygulandığı KBP cerrahileri üzerine planlanmıştır. Koroner arter hastalığına bağlı olarak kardiyovasküler sistemin daha önceden geliştirmiş olabileceği kompansatuvar mekanizmalar çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Sağlıklı bireyler üzerinde planlanacak aynı çalışma modeli iki tekniğin karşılaştırmasında daha sağlıklı sonuçlar verebilir.

Ayrıca çalışmamızda eşlik eden komorbiditelerin ölçümler üzerine olan etkilerini minimalize edebilmek için ASA-3 hastaları çalışmamıza dahil ettik. Daha yüksek ASA skoruna sahip hastalarda gerçekleştirildiğinde çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızla benzer olmayabilir.

PRAM sistemini kullanırken birtakım sınırlamaların dikkate alınması gerekir. Düşük sönümlü arteriyel basınç dalga biçimleri, basınç dalgasının hem genliğini hem de morfolojisini etkileyerek ölçüm hassasiyetini değiştirebilir [197]. Düşük sönümlü dalga, arteriyel empedansın yanlış tahminine ve dolayısıyla yanlış SV değerlerine yol açabilir. Nabız dalga analizi yalnızca basınç dalgası morfolojisinin analizine dayandığından artefaktlara karşıda oldukça hassastır [23]. Arteriyel sinyalin kalitesinin maksimize edilmesi bazen operatör bağımlıdır. Beceri ihtiyacı ve operatör bağımlılığı klinik uygulamada nabız dalga analizinin uygulanmasını sınırlandırabilir. Çalışmamızda otolog kan toplama sırasında ölçümlerimizi cerrahi manipülasyonlar olmadan gerçekleştirdik. Bu çalışma verilerinin doğru analizi için gerekli olsa da klinik pratikte uygulanabilirlik açısından ve zamanın etkin kullanımı açısından birtakım dezavantajlar içerir.

Aort ve aort kapak patolojileri ve kardiyak aritmiler arteriyel dalga formunu bozarak analizin güvenilirliğini etkileyebilir [54]. Bu gibi patolojiler çalışmamızda dışlama kriteri olarak kabul edildi.

6. SONUÇ

Otolog kan toplama sırasında klinik pratikte sıklıkla kullanılan ANH tekniği ile bu yönteme alternatif olabilecek düşük doz vazopressor infüzyonu tekniğini çalışmamızda karşılaştırdık. PRAM verileri ile yapılan detaylı karşılaştırmamızda iki teknikte birincil amacımız olan kardiyak döngü verimliliği (CCE) ve diğer kardiyovasküler sistem performansı ve hemodinamik sürdürülebilirlik parametreleri açısından benzer sonuçlar vermiştir. Kardiyak performansın en önemli takip parametrelerinden biri olan CCE, her iki gruptada otolog kan toplama işlemi öncesi ile karşılaştırıldığında işlem sonunda artmış göstermiştir.

ANH yöntemi uygulanan hastaların kardiyovasküler değişimleri ANH üzerine yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermiştir. Hemodilüsyon ile hastaların periferik vasküler dirençleri düşmüş ve kardiyak indeksleri korunmuştur. Kalbin kontraktilitesi, otolog kan toplama işlemin başlangıcına göre işlemin sonunda normal çalışma aralığında seyrederek kardiyak verimliliği artırmıştır.

Otolog kan toplama ile birlikte intravasküler hacmin azaldığı NA grubu hastalarında beklenenin aksine başlangıç değerlerine göre hastaların periferik vasküler dirençleri azalmıştır. Bu gruptaki hastalar, önyük azalışını ardyükteki düşüşlerle telafi ederek kardiyak verimliliği korumuşlardır. Bu durum intravasküler hacim kayıplarının belirli sınırlara kadar kardiyovasküler sistem tarfından telafi edildiğinin bir göstergesidir.

NA uygulanan hastaların başlangıca göre otolog işlem sonunda kardiyak indekslerinin düşmesi, büyük volümlerde otolog kanın toplanması ile hemodinamik stabilitesinin bozulabileceğini düşündürdü.

Major intravasküler hacim farklarının olduğu iki grubun dinamik arteryel elastans parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu. Bu da PPV ve SVV gibi dinamik arteryel elastans parametrelerinin intravasküler hacim değişiklikleri ve sıvı yanıtlılığını değerlendirmede yol gösterici olabileceğini düşündürür.

Otolog kan toplama ile birlikte her iki grup hastalarının DO_2 düzeyleri düşmüştür. Ancak otolog kan toplama işleminin başında ve sonunda bakılan laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır. Bu doku oksijenasyonun oksijen ekstraksiyon artışı ve doku oksijen tüketiminde azalma gibi diğer mekanizmalarla korunduğunun bir ispatı olabilir.

Volüm replasmanı yapılarak normovoleminin korunduğu ANH yönteminin aksine vazopressor titrasyonlarıyla hemodinamik stabilitenin muhafaza edildiği NA grubunda postoperatif mayi ihtiyacında, idrar çıkışında ve kreatinin düzeylerinde istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Hatta ANH grubuna kıyasla NA grubunda 24. saat kreatinin değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Yine her iki grubun postoperatif klinik takipleri de benzerlik göstermiştir.

Kardiyak açıdan riskli hastalarda dahi noradrenalin infüzyonu ile otolog kan toplamanın kardiyovasküler bozukluklara neden olmaması, hemodilüsyon ve buna bağlı komplikasyonların istenmediği olgularda bu tekniğin alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Winton, T.L., E.J. Charrette, and T.A. Salerno, The cell saver during cardiac surgery: does it save? The Annals of thoracic surgery, 1982. 33(4): p. 379-381.
2. Seeft, L., E. Wright, and H. Zimmerman, Veterans administration cooperative study of posttransfusion hepatitis. Ann Intern Med, 1980. 92: p. 539-46.
3. Gilliss, B.M., et al., Reducing noninfectious risks of blood transfusion. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2011. 115(3): p. 635-649.
4. Covin, R., et al., Factors affecting transfusion of fresh frozen plasma, platelets, and red blood cells during elective coronary artery bypass graft surgery. Archives of pathology & laboratory medicine, 2003. 127(4): p. 415-423.
5. Karakaya, D., E. Üstün, and A. Tür, Akut normovolemik hemodilüsyon. Sendrom, 1998. 10: p. 94-101.
6. Coursin, D.B. and T.G. Monk, Extreme normovolemic hemodilution: how low can you go and other alternatives to transfusion? Critical Care Medicine, 2001. 29(4): p. 908-910.
7. Stehling, L. and H. Zauder, Acute normovolemic hemodilution. Transfusion, 1991. 31(9): p. 857-868.
8. Spahn, D.R., et al., Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. Anesthesia and analgesia, 1994. 78(5): p. 1000-1021.
9. Gillon, J., M. Thomas, and M. Desmond, Consensus conference on autologous transfusion. Acute normovolaemic haemodilution. Transfusion, 1996. 36(7): p. 640-643.
10. Welch, M., et al., The preservation of renal function by isovolemic hemodilution during aortic operations. Journal of vascular surgery, 1993. 18(5): p. 858-866.
11. Sejourne, P., et al., Effect of haemodilution on transfusion requirements in liver resection. The Lancet, 1989. 334(8676): p. 1380-1382.
12. Rose, D. and T. Coutsoftides, Intraoperative normovolemic hemodilution. Journal of Surgical Research, 1981. 31(5): p. 375-381.
13. Bailey Jr, T.E. and O. Mahoney, The use of banked autologous blood in patients undergoing surgery for spinal deformity. The Journal of Bone and Joint surgery. American Volume, 1987. 69(3): p. 329-332.
14. Ayanoğlu, H., B. Çökmez, and Z. Aşkar, Koroner arter bypass cerrahisi sırasında uygulanan akut izovolemik hemodilüsyonun hemodinamik etkileri. Anestezi Derg, 1998. 6: p. 108-13.
15. Estafanous, F., N. Mekhail, and J. Yared. Advantages and limitations of hemodilution. in Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1994.
16. Karkouti, K., et al., Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2005. 129(2): p. 391-400.
17. Boldt, J., et al., Severe lactic acidosis after cardiac surgery: Sign of perfusion deficits? Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 1999. 13(2): p. 220-224.

18. Eising, G., et al., Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? European journal of cardio-thoracic surgery, 2001. 20(2): p. 282-289.
19. Hachenberg, T., et al., Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1993. 79(5): p. 976-984.
20. Boldt, J., et al., Does long-term continous administration of pentoxifylline affect platelet function in the critically ill patient? Intensive care medicine, 1996. 22(7): p. 644-650.
21. Harker, L.A., Bleeding after cardiopulmonary bypass. 1986, Mass Medical Soc. p. 1446-1448.
22. Loor, G., et al., Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2012. 144(3): p. 654-662. e4.
23. Romano, S.M. and M. Pistolesi, Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. Critical care medicine, 2002. 30(8): p. 1834-1841.
24. Mathews, L. and K.R. Singh, Cardiac output monitoring. Annals of cardiac anaesthesia, 2008. 11(1): p. 56.
25. Hofer, C.K., M.T. Ganter, and A. Zollinger, What technique should I use to measure cardiac output? Current opinion in critical care, 2007. 13(3): p. 308-317.
26. de Waal, E.E., F. Wappler, and W.F. Buhre, Cardiac output monitoring. Curr Opin Anaesthesiol, 2009. 22(1): p. 71-7.
27. Butterworth, J.F., D.C. Mackey, and J.D. Wasnick, Chapter 51. Fluid Management & Blood Component Therapy, in Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5e. 2013, The McGraw-Hill Companies: New York, NY.
28. Erhan, K., Türkiye'de Perfüzyonist Eğitimi. Koşuyolu Heart Journal, 2019. 22(2): p. 91-95.
29. Choorapoikayil, S., K. Zacharowski, and P. Meybohm, Patient blood management: is it worth to be employed? Current Opinion in Anesthesiology, 2016. 29(2): p. 186-191.
30. KOçYiğiT, M., et al., Yehova şahidi 2 olguda kan transfüzyonu yapılmadan kardiyak cerrahi ve anestezi. GKDA Derg, 2014. 20(4): p. 236-240.
31. Miller, R.D., et al., Miller's anesthesia. Vol. 1647. 2005: Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia.
32. Honig, C.L. and J.R. Bove, Transfusion-associated fatalities: review of Bureau of Biologics reports 1976-1978. Transfusion, 1980. 20(6): p. 653-61.
33. Vengelen-Tyler, V., Technical manual. 1996: American Association of Blood Banks.
34. Vamvakas, E.C. and J.H. Carven, Allogeneic blood transfusion, hospital charges, and length of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection. Arch Pathol Lab Med, 1998. 122(2): p. 145-51.
35. Hébert, P.C., et al., A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical

Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1999. 340(6): p. 409-17.
36. Fong, Y., et al., Association of perioperative transfusions with poor outcome in resection of gastric adenocarcinoma. The American Journal of Surgery, 1994. 167(2): p. 256-260.
37. Catmull, S.P. and J.V. Ashurst, Autotransfusion, in StatPearls. 2022, StatPearls Publishing
38. Stehling, L., Autologous transfusion. Int Anesthesiol Clin, 1990. 28(4): p. 190-6.
39. Messmer, K., Hemodilution. Surg Clin North Am, 1975. 55(3): p. 659-78.
40. Spahn, D., Blood substitutes Artificial oxygen carriers: perfluorocarbon emulsions. Critical Care, 1999. 3(5): p. 1-5.
41. Zussa, C., et al., Efficacy and safety of predeposit blood autodonation in 500 cases of myocardial revascularization. Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1990. 24(3): p. 171-175.
42. Royston, D., et al., Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. The lancet, 1987. 330(8571): p. 1289-1291.
43. van Oeveren, W., et al., Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. The Annals of thoracic surgery, 1987. 44(6): p. 640-645.
44. Tice, D.A., et al., Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open-heart operations. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1963. 46(5): p. 673-679.
45. Linden, J.V. and M.S. Kruskall, Autologous blood: always safer? 1997, Wiley Online Library. p. 455-456.
46. Cutler, B., Avoidance of homologous transfusion in aortic operations: the role of autotransfusion, hemodilution, and surgical technique. Surgery, 1984. 95(6): p. 717-723.
47. Monk, T., et al., Acute normovolemic hemodilution is a cost-effective alternative to preoperative autologous blood donation by patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Transfusion, 1995. 35(7): p. 559-565.
48. Stehling, L. and H. Zauder, Controversies in transfusion medicine. Perioperative hemodilution: pro. Transfusion, 1994. 34(3): p. 265-268.
49. Ness, P., D. Bourke, and P. Walsh, A randomized trial of perioperative hemodilution versus transfusion of preoperatively deposited autologous blood in elective surgery. Transfusion, 1992. 32(3): p. 226-230.
50. Monk, T.G., et al., Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. Anesthesia & Analgesia, 1997. 85(5): p. 953-958.
51. Haberkern, M. and P. Dangel, Normovolaemic haemodilution and intraoperative autotransfusion in children: experience with 30 cases of spinal fusion. European journal of pediatric surgery, 1991. 1(01): p. 30-35.
52. Catoire, P., et al., Effect of preoperative normovolemic hemodilution on left ventricular segmental wall motion during abdominal aortic surgery. Anesthesia and analgesia, 1992. 75(5): p. 654-659.

53. Goodnough, L., T. Monk, and M. Brecher, Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. Transfusion, 1998. 38(5): p. 473-476.
54. Mielke, L.L., et al., Preoperative acute hypervolemic hemodilution with hydroxyethylstarch: an alternative to acute normovolemic hemodilution. Anesthesia & Analgesia, 1997. 84(1): p. 26-30.
55. Laks, H., et al., Acute normovolemic hemodilution: effects on hemodynamics, oxygen transport, and lung water in anesthetized man. Surg Forum, 1973. 24: p. 201-2.
56. Tremper, K., Techniques and solutions to avoid homologous blood transfusion: Annual Refresher Course Lectures, New Oraleans. Am Soc Anaeth Hagertown, MD, Lippincott, 1992: p. 136.
57. Martin, E., E. Hansen, and K. Peter, Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusion. World journal of surgery, 1987. 11(1): p. 53-59.
58. Laks, H., et al. Acute normovolemic hemodilution: effects on hemodynamics, oxygen transport, and lung water in anesthetized man. in Surgical forum. 1973.
59. Robertie, P.G. and G.P. Gravlee, Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. International Anesthesiology Clinics, 1990. 28(4): p. 197-204.
60. Lundsgaard-Hansen, P., Hemodilution—new clothes for an anemic emperor. Vox Sanguinis, 1979. 36(6): p. 321-336.
61. Fowler, N. and J. Holmes, Blood viscosity and cardiac output in acute experimental anemia. Journal of Applied Physiology, 1975. 39(3): p. 453-456.
62. Doss, D.N., et al., Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. Anesthesia & Analgesia, 1995. 81(1): p. 30-34.
63. Cain, S.M., Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. Journal of Applied Physiology, 1977. 42(2): p. 228-234.
64. PRIEBE, H.-J., Hemodilution and oxygenation. International Anesthesiology Clinics, 1981. 19(3): p. 237-256.
65. Klövekorn, W., et al., Acute preoperative hemodilution in surgical patients, in Intentional Hemodilution. 1975, Karger Publishers. p. 248-259.
66. Klövekorn, W., et al., Acute preoperative hemodilution--possibility for autologous blood transfusion. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen, 1974. 45(10): p. 452-458.
67. Schaller Jr, R.T., et al., Hemodilution anesthesia: a valuable aid to major cancer surgery in children. The American Journal of Surgery, 1983. 146(1): p. 79-84.
68. Van Iterson, M., et al., Low-volume resuscitation with a hemoglobin-based oxygen carrier after hemorrhage improves gut microvascular oxygenation in swine. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1998. 132(5): p. 421-431.
69. Aly Hassan, A., et al., Global tissue oxygenation during normovolaemic haemodilution in young children. Pediatric Anesthesia, 1997. 7(3): p. 197-204.
70. Fontana, J.L., et al., Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. Anesthesia & Analgesia, 1995. 80(2): p. 219-225.

71. McLoughlin, T.M., et al., Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. Anesthesia & Analgesia, 1996. 83(3): p. 459-465.
72. Spahn, D.R., et al., Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. Anesthesia & Analgesia, 1996. 82(4): p. 681-686.
73. Singler, R. and E. Furman. Hemodilution: How low a minimum hematocrit? in The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1980. The American Society of Anesthesiologists.
74. Singbartl, G., Intraoperative on-line st segment analysis with extreme normovolemic hemodilution. Anesth Anglg, 1992. 74: p. S295.
75. Gross, J.B., Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. 1983.
76. Medicine, A.S.o.A.C.o.T. and R.J. Faust, Questions and answers about transfusion practices. 1992: American Society of Anesthesiologists.
77. Biro, G. and D. Beresford-Kroeger, The effect of hemodilution with stroma-free hemoglobin and dextran on collateral perfusion of ischemic myocardium in the dog. American Heart Journal, 1980. 99(1): p. 64-75.
78. Habler, O.P., et al., The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. Anesthesia & Analgesia, 1996. 83(3): p. 451-458.
79. Spahn, D.R., et al., Acute isovolemic hemodilution and blood transfusion: effects on regional function and metabolism in myocardium with compromised coronary blood flow. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1993. 105(4): p. 694-704.
80. Maruyama, M., et al., The effects of extreme hemodilutions on the autoregulation of cerebral blood flow, electroencephalogram and cerebral metabolic rate of oxygen in the dog. Stroke, 1985. 16(4): p. 675-679.
81. Bednarczyk, J.M., et al., Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. Critical care medicine, 2017. 45(9): p. 1538.
82. Gruartmoner, G., J. Mesquida, and C. Ince, Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. Current Opinion in Critical Care, 2015. 21(4): p. 276-284.
83. Zhang, J., et al., Goal-directed fluid optimization based on stroke volume variation and cardiac index during one-lung ventilation in patients undergoing thoracoscopy lobectomy operations: a pilot study. Clinics, 2013. 68: p. 1065-1070.
84. Shah, P. and M. Louis, Physiology, Central Venous Pressure.[Updated 2020 Sep 16]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
85. Marik, P.E., 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, 2008. 134(1): p. 172-178.
86. Nair, R. and N. Lamaa, Pulmonary Capillary Wedge Pressure, in StatPearls [Internet]. 2022, StatPearls Publishing.
87. Osman, D., et al., Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. Critical care medicine, 2007. 35(1): p. 64-68.

88. Jalil, B.A. and R. Cavallazzi, Predicting fluid responsiveness: a review of literature and a guide for the clinician. The American journal of emergency medicine, 2018. 36(11): p. 2093-2102.
89. Funk, D.J., E.W. Moretti, and T.J. Gan, Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. Anesthesia & Analgesia, 2009. 108(3): p. 887-897.
90. Marik, P.E. and M. Baram, Noninvasive hemodynamic monitoring in the intensive care unit. Critical care clinics, 2007. 23(3): p. 383-400.
91. Monnet, X., et al., Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. Critical care medicine, 2009. 37(3): p. 951-956.
92. Vincent, J.-L. and M.H. Weil, Fluid challenge revisited. Critical care medicine, 2006. 34(5): p. 1333-1337.
93. Muller, L., et al., An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2011. 115(3): p. 541-547.
94. Kalantari, K., et al., Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. Kidney international, 2013. 83(6): p. 1017-1028.
95. Monnet, X. and J.-L. Teboul, Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! 2015, Springer. p. 1-3.
96. Hasanin, A., et al., Leg elevation decreases the incidence of post-spinal hypotension in cesarean section: a randomized controlled trial. BMC anesthesiology, 2017. 17(1): p. 1-6.
97. Meirowitz, N., et al., Can the passive leg raise test predict spinal hypotension during cesarean delivery? An observational pilot study. International journal of obstetric anesthesia, 2012. 21(4): p. 324-328.
98. Levitov, A. and P.E. Marik, Echocardiographic assessment of preload responsiveness in critically ill patients. Cardiology research and practice, 2012. 2012.
99. Demirci, O.L., et al., Comparing Pleth variability index (PVI) variation induced by passive leg raising and Trendelenburg position in healthy volunteers. The American journal of emergency medicine, 2020. 38(2): p. 278-281.
100. Chopra, S., et al., Precision and consistency of the passive leg raising maneuver for determining fluid responsiveness with bioreactance non-invasive cardiac output monitoring in critically ill patients and healthy volunteers. PLoS One, 2019. 14(9): p. e0222956.
101. Haliloglu, M., et al., The value of internal jugular vein collapsibility index in sepsis. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2017. 23(4): p. 294-300.
102. Zhao, J. and G. Wang, Inferior vena cava collapsibility index is a valuable and non-invasive index for elevated general heart end-diastolic volume index estimation in septic shock patients. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2016. 22: p. 3843.

103. Ciozda, W., et al., The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. Cardiovascular ultrasound, 2015. 14(1): p. 1-8.
104. Taniguchi, T., et al., Impact of body size on inferior vena cava parameters for estimating right atrial pressure: a need for standardization? Journal of the American Society of Echocardiography, 2015. 28(12): p. 1420-1427.
105. Brennan, J.M., et al., Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. Journal of the American Society of Echocardiography, 2007. 20(7): p. 857-861.
106. Patel, A.R., et al., 3D echocardiography to evaluate right atrial pressure in acutely decompensated heart failure: Correlation with invasive hemodynamics. JACC: Cardiovascular Imaging, 2011. 4(9): p. 938-945.
107. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2015. 16(3): p. 233-271.
108. Sandham, J.D., et al., A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. N Engl J Med, 2003. 348(1): p. 5-14.
109. Kobe, J., et al., Cardiac output monitoring: Technology and choice. Annals of cardiac anaesthesia, 2019. 22(1): p. 6.
110. Grensemann, J., Cardiac output monitoring by pulse contour analysis, the technical basics of less-invasive techniques. Frontiers in medicine, 2018. 5: p. 64.
111. Breukers, R.-M.B., et al., Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2007. 21(5): p. 632-635.
112. Mathews, L. and R.K. Singh, Cardiac output monitoring. Ann Card Anaesth, 2008. 11(1): p. 56-68.
113. Buhre, W. and R. Rossaint, Perioperative management and monitoring in anaesthesia. The Lancet, 2003. 362(9398): p. 1839-1846.
114. Romagnoli, S., et al., The Pressure Recording Analytical Method (PRAM): Technical Concepts and Literature Review. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. 31(4): p. 1460-1470.
115. Scolletta, S., et al., Pressure recording analytical method to measure cardiac output after cardiac surgery: some practical considerations. British journal of anaesthesia, 2011. 107(5): p. 814-815.
116. Gibbs, N.C. and R.M. Gardner, Dynamics of invasive pressure monitoring systems: clinical and laboratory evaluation. Heart & lung: the journal of critical care, 1988. 17(1): p. 43-51.
117. Camporota, L. and R. Beale, Pitfalls in haemodynamic monitoring based on the arterial pressure waveform. Critical care, 2010. 14(2): p. 1-3.
118. Vincent, J.-L., et al., Clinical review: Update on hemodynamic monitoring-a consensus of 16. Critical care, 2011. 15(4): p. 1-8.
119. Maj, G., et al., Cardiac index assessment by the pressure recording analytic method in unstable patients with atrial fibrillation. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2011. 25(3): p. 476-480.

120. Hatib, F., J.R. Jansen, and M.R. Pinsky, Peripheral vascular decoupling in porcine endotoxic shock. Journal of Applied Physiology, 2011. 111(3): p. 853-860.
121. Romagnoli, S., et al., Cardiac output by arterial pulse contour: reliability under hemodynamic derangements. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2009. 8(6): p. 642-646.
122. Bargiggia, G.S., et al., A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. Circulation, 1989. 80(5): p. 1287-92.
123. Romano, S.M., Cardiac cycle efficiency: a new parameter able to fully evaluate the dynamic interplay of the cardiovascular system. International journal of cardiology, 2012. 155(2): p. 326-327.
124. Fincke, R., et al., Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. Journal of the American College of Cardiology, 2004. 44(2): p. 340-348.
125. Cotter, G., et al., Role of cardiac power in heart failure. Current opinion in cardiology, 2003. 18(3): p. 215-222.
126. Tan, L.-B. and W.A. Littler, Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock: implications for prognosis and management. Heart, 1990. 64(2): p. 121-128.
127. Tan, L., Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure. The Lancet, 1986. 328(8520): p. 1360-1363.
128. Williams, S., et al., Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. European heart journal, 2001. 22(16): p. 1496-1503.
129. Hamlin, R.L. and C. del Rio, dP/dt(max)--a measure of 'baroinometry'. J Pharmacol Toxicol Methods, 2012. 66(2): p. 63-5.
130. Romagnoli, S., et al., Dynamic response of liquid-filled catheter systems for measurement of blood pressure: precision of measurements and reliability of the Pressure Recording Analytical Method with different disposable systems. Journal of critical care, 2011. 26(4): p. 415-422.
131. Jozwiak, M., et al., Validation and Critical Evaluation of the Effective Arterial Elastance in Critically Ill Patients. Critical Care Medicine, 2019. 47(4): p. e317-e324.
132. Kelly, R.P., et al., Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation, 1992. 86(2): p. 513-521.
133. Sunagawa, K., K. Sagawa, and W.L. Maughan, Ventricular interaction with the loading system. Annals of biomedical engineering, 1984. 12(2): p. 163-189.
134. Monge García, M.I., P. Saludes Orduña, and M. Cecconi, Understanding arterial load. Intensive care medicine, 2016. 42(10): p. 1625-1627.
135. Guarracino, F., et al., Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. Critical Care, 2014. 18(2): p. 1-6.
136. Saba, P.S., et al., Ventricular-vascular coupling in hypertension: methodological considerations and clinical implications. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014. 15(11): p. 773-87.
137. Sagawa, K., The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. Circulation, 1981. 63(6): p. 1223-1227.

138. Sunagawa, K., et al., Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1983. 245(5): p. H773-H780.
139. Kass, D.A., Age-related changes in venticular–arterial coupling: pathophysiologic implications. Heart failure reviews, 2002. 7(1): p. 51-62.
140. Kass, D.A., Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. Hypertension, 2005. 46(1): p. 185-193.
141. Chemla, D., et al., Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003. 285(2): p. H614-H620.
142. Michard, F., Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2005. 103(2): p. 419-428.
143. Michard, F., D. Chemla, and J.-L. Teboul, Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? 2015, Springer. p. 1-3.
144. Michard, F., et al., Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. 159(3): p. 935-939.
145. Berkenstadt, H., et al., Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. Anesthesia & Analgesia, 2001. 92(4): p. 984-989.
146. De Backer, D., et al., Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2009. 110(5): p. 1092-1097.
147. McLellan, S. and T. Walsh, Oxygen delivery and haemoglobin. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 2004. 4(4): p. 123-126.
148. Marik, P.E., Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. Critical care medicine, 2016. 44(10): p. 1920-1922.
149. Reuter, D. and A. Goetz, Arterial pulse contour analysis: applicability to clinical routine, in Functional Hemodynamic Monitoring. 2005, Springer. p. 175-182.
150. Guarracino, F., R. Baldassarri, and M.R. Pinsky, Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. Critical care, 2013. 17(2): p. 1-7.
151. Bennett-Guerrero, E., et al., Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. Jama, 2010. 304(14): p. 1568-1575.
152. Russell, G.N., et al., Homologous blood use and conservation techniques for cardiac surgery in the United Kingdom. British Medical Journal, 1988. 297(6660): p. 1390-1391.
153. Khan, J.H., et al., Blood and blood product conservation: results of strategies to improve clinical outcomes in open heart surgery patients at a tertiary hospital. The Journal of Extra-corporeal Technology, 2017. 49(4): p. 273.
154. Hofmann, B., et al., Positive impact of retrograde autologous priming in adult patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2018. 13(1): p. 1-8.
155. Schottstedt, V., et al., PCR for HVC, HCV and HIV-1 Experiences and First Results from a Rountine Screening Programme in a Large Blood Transfusion Service. Biologicals, 1998. 26(2): p. 101-104.

156. Chikwem, J., et al., Prevalence of transmissible blood infections among blood donors at the University of Maiducuri Teaching Hospital, Maiduguri, Nigeria. East African medical journal, 1997. 74(4): p. 213-216.
157. Paone, G., et al., Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. The Annals of thoracic surgery, 2014. 97(1): p. 87-94.
158. Calcaterra, D., Importance of blood conservation in cardiac surgery and impact on patients refusing blood product transfusions. J Blood Disord Transfus, 2012. 4: p. e107.
159. Keeling, M.M., et al., Intraoperative autotransfusion. Experience in 725 consecutive cases. Annals of Surgery, 1983. 197(5): p. 536.
160. Schaff, H.V., Autotransfusion in cardiac surgical patients after operation. Surgery, 1978. 84: p. 713-718.
161. Øvrum, E., et al., Conventional blood conservation techniques in 500 consecutive coronary artery bypass operations. The Annals of thoracic surgery, 1991. 52(3): p. 500-505.
162. Wasman, J. and L.T. Goodnough, Autologous blood donation for elective surgery: effect on physician transfusion behavior. JAMA, 1987. 258(21): p. 3135-3137.
163. Cohn, L.H., et al., The effects of phlebotomy, hemodilution and autologous transfusion on systemic oxygenation and whole blood utilization in open heart surgery. Chest, 1975. 68(3): p. 283-287.
164. Hallowell, P., et al., Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery: a method for reducing bank blood requirements. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1972. 64(6): p. 941-948.
165. Popovsky, M., Intraoperative salvage: Equipment and use. Autologous Blood Transfusion: Current Issues. Arlington, VA: American Association of Blood Banks, 1988: p. 33-42.
166. Vurgun, B., Kardiyopulmoner Baypas (KPB) Sırasında İki Farklı Kardiyak İndeks Değerinin Serebral Oksijen Sturasyonu (NIRS) Üzerine Etkileri. 2020.
167. Erdoğan, H., E. Eren, and C. Yakut, Kardiyopulmoner bypass ve idamesi. Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery, 2004. 5: p. 155-165.
168. Eising, G.P., et al., Retrograde autologous priming: is it useful in elective on-pump coronary artery bypass surgery? The Annals of thoracic surgery, 2003. 75(1): p. 23-27.
169. Hirleman, E. and D. Larson, Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. Perfusion, 2008. 23(6): p. 311-322.
170. Hwang, J., et al., The effect of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit on cerebral oxygenation. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2011. 25(6): p. 995-999.
171. Williams, H.C., et al., Retrograde autologous priming in surgery of thoracic aortic aneurysm. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, 2019. 28(6): p. 876-883.
172. Jamnicki, M., et al., Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003. 17(6): p. 747-54.

173. Goldberg, J., et al., Greater Volume of Acute Normovolemic Hemodilution May Aid in Reducing Blood Transfusions After Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg, 2015. 100(5): p. 1581-7; discussion 1587.
174. Innerhofer, P., et al., The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. Anesthesia & Analgesia, 2002. 95(4): p. 858-865.
175. de Jonge, E. and M. Levi, Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. Critical care medicine, 2001. 29(6): p. 1261-1267.
176. Brazier, J., et al., The adequacy of myocardial oxygen delivery in acute normovolemic anemia. Surgery, 1974. 75(4): p. 508-516.
177. Geha, A.S. and A.E. Baue, Graded coronary stenosis and coronary flow during acute normovolemic anemia. World Journal of Surgery, 1978. 2(5): p. 645-651.
178. Lopes, M.R., et al., Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. Crit Care, 2007. 11(5): p. R100.
179. Mayer, J., et al., Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. Critical Care, 2010. 14(1): p. 1-9.
180. Scolletta, S., et al., Pressure recording analytical method (PRAM) for measurement of cardiac output during various haemodynamic states. British Journal of Anaesthesia, 2005. 95(2): p. 159-165.
181. Scolletta, S., et al., An uncalibrated pulse contour method to measure cardiac output during aortic counterpulsation. Anesthesia & Analgesia, 2011. 113(6): p. 1389-1395.
182. Romagnoli, S., et al., FloTrac/vigileoTM (third generation) and mostcare®/PRAM versus echocardiography for cardiac output estimation in vascular surgery. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2013. 27(6): p. 1114-1121.
183. Donati, A., et al., Thermodilution vs pressure recording analytical method in hemodynamic stabilized patients. Journal of Critical Care, 2014. 29(2): p. 260-264.
184. Franchi, F., et al., Comparison between an uncalibrated pulse contour method and thermodilution technique for cardiac output estimation in septic patients. British journal of anaesthesia, 2011. 107(2): p. 202-208.
185. Hamilton, T.T., L.M. Huber, and M.E. Jessen, PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. Ann Thorac Surg, 2002. 74(4): p. S1408-12.
186. Weiskopf, R.B., et al., Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. Jama, 1998. 279(3): p. 217-221.
187. Çınar, Y., et al., Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. American journal of hypertension, 1999. 12(7): p. 739-743.
188. Rex, S., et al., Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. British journal of anaesthesia, 2004. 93(6): p. 782-788.
189. Jamnicki, M., et al., Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2003. 17(6): p. 747-754.

190. Ickx, B.E., M. Rigolet, and P.J. Van der Linden, Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia: effects of anesthesia. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2000. 93(4): p. 1011-1016.
191. Bergel, D., The static elastic properties of the arterial wall. The Journal of physiology, 1961. 156(3): p. 445.
192. Giannattasio, C., et al., Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. Hypertension, 2003. 42(3): p. 253-256.
193. Wiesenack, C., et al., Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. Anesthesia & Analgesia, 2003. 96(5): p. 1254-1257.
194. Biais, M., et al., Evaluation of stroke volume variations obtained with the pressure recording analytic method. Critical care medicine, 2012. 40(4): p. 1186-1191.
195. Gallagher, J.D., Hemodilution: physiology and limits of anemia, in Blood: hemostasis, transfusion, and alternatives in the perioperative period. 1995, Raven Press, Ltd, New York. p. 345-379.
196. Van Woerkens, E., et al., Catecholamines and regional hemodynamics during isovolemic hemodilution in anesthetized pigs. Journal of Applied Physiology, 1992. 72(2): p. 760-769.
197. Scolletta, S., et al., Pressure recording analytical method to measure cardiac output after cardiac surgery: some practical considerations. Br J Anaesth, 2011. 107(5): p. 814-5; author's reply 815-6.