GKDA Derg 2021;27(2):111-30
doi: 10.5222/GKDAD.2021.57614

Derleme/*Review*

Karaciğer Transplantasyonunda Anestezi

Anesthesia for Liver Transplantation

Zeynep Ersoy
Nedim Çekmen
Adnan Torgay

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.
Finansal Destek: Yazarlar bu makalenin yayınlanması için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Conflict of Interest: Authors have no conflict of interests.
Funding: The authors received no financial support for publication of this article.

Cite as: Ersoy Z, Çekmen N, Torgay A. Karaciğer transplantasyonunda anestezi. GKDA Derg. 2021;27(2):111-30.

ÖZ

Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT), son dönem karaciğer hastalarında (SDKH) altın standart tedavidir. SDKH'nın multisistemik fizyolojisini kavramak peroperatif transplant alıcı yönetiminde temeldir. OKT çok dinamik bir süreçtir, bu süreçte OKT hastalarında preoperatif dönemde multidisipliner yaklaşım ve optimizasyon şarttır. Bu hastaların anestezi yönetiminde hızlı dalgalanan hemodinamiye, fizyolojiye, metabolik ve koagülasyon durumuna odaklanılmalıdır. Derlememizde; literatür doğrultusunda OKT hastalarında, peroperatif ve anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: *ortotopik karaciğer transplantasyonu, anestezi, peroperatif yönetim, multidisipliner yaklaşım*

ABSTRACT

Orthotopic liver transplantation (OLT) is the gold standard treatment for patients with end-stage liver disease. Understanding of the multisystem physiology of end stage liver desease (ESLD) is fundamental to the management of transplant recipient. Since OLT is a very dynamic process, a multidisciplinary approach and optimization is essential in the perioperative period. During the management anesthesiologists should focus on significant hemodynamic instability, physiology, metabolic disturbance and coagulopathy of those patients. The aim of this review was to summarize peroperative and anesthesia management in line with the guidelines.

Keywords: *orthotopic liver transplantation, anesthesia, perioperative management, multidisciplinary approach*

Received/Geliş: 01.03.2021
Accepted/Kabul: 27.05.2021
Published Online/Online yayın: 03.06.2021

Zeynep Ersoy
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
Ankara - Türkiye
zeynepsener2003@yahoo.com
ORCİD: 0000-0003-0767-1088

N. Çekmen 0000-0002-6916-1772
A. Torgay 0000-0002-6829-3300
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT), SDKH'da etiyolojisine bakılmaksızın tek tedavi seçeneğidir. OKT için, bu hastalarda tüm sistemler multidisipliner bir şekilde değerlendirilmelidir. Anestezi yönetiminde hızlı dalgalanan hemodinamiye, fizyolojiye, metabolik duruma ve koagülasyon durumuna hakim olunmalıdır. OKT'da uzmanlaşmış ve deneyimli ekiplerin oluşu hasta sonuçlarında major rol oynamaktadır. Derlememizde; OKT için perioperatif ve anestezi yönetiminin temel ilkelerini ve bu zorlu sürece dair güncel yaklaşımları ele aldık.

Karaciğer Donörü

Kadavra Donör

Beyin ölümünün ardından harvesting işlemiyle kadavra donörden organ alınarak transplantasyon gerçekleştirilir. Beyin ölümü gerçekleşmiş donörler, organ transplantasyonu için en iyi kaynaktır. Karaciğer bağışı için dışlama kriterleri, Organ Tedarik ve Transplantasyon Ağı (OPTN) ve nakil merkezinin politikası tarafından belirlenir. Kabul edilebilirlik için standart organ donörü kriterleri kadavra donörü için de geçerlidir. Transplantasyon için en ideal kadavra kriterleri:

- Beyin ölümü gerçekleşen donör yaşı <55 olmalı
- Donör karaciğeri, vericiden çıkarıldıktan sonra

© Telif hakkı Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright The Society of Thoracic Cardio-Vascular Anaesthesia and Intensive Care. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

optimal şartlarda, en kısa sürede alıcıya nakledilebilmeli
- Donör karaciğeri, karaciğer dokusunda steatoz oranı <%50 olmalı
- Karaciğer, donörden alınmadan önce koruma solüsyonu ile yıkandıktan sonra sağlıklı görünmeli
- Donör karaciğerinde bir karaciğer hastalığının olmadığının biyopsi ile onaylanması

Organ sıkıntısı ve nakil için bekleyen hasta sayısının artması nedeniyle, genişletilmiş kriterli donörlerden de organ alınabilmektedir. ABO kan grubu ve HLA eşleşmesi çalışmaları da yapılmaktadır.
- Hepatit C virüsüne bağlı karaciğer hastalığı varlığı
- Kan testleri ile teyid edilmiş Hepatit B virüsüne maruz kalma öyküsü
- Damar içi uyuşturucu kullanıcıları ve genelev çalışanı gibi yüksek riskli yaşam öyküsü olan kadavralar

Bu genişletilmiş donör kriterlerine göre, risk ve faydaların neler olacağı tartışılarak karar verilmektedir [1-3].

Canlı Donör

Canlı donörden organının bir bölümü çıkarılarak transplantasyon gerçekleştirilir.

Organ transplantasyonunun canlı donör açısından kontrendike olduğu durumlar.
- Yaş<18, yaş>60 olanlar
- Bilgilendirilmiş onay verememe (ör. Karar verme kapasitesinin olmaması)
- Vücut kitle indeksi (VKI) ≥30-35 kg/m^2 Çoğu merkez, karaciğer steatoz riski ve cerrahi komplikasyon potansiyeli olan donörleri dışlamak için ≥30-35 kg/m^2'lik VKI eşiğini kullanır
- Önemli organ hastalıkları (ör: kalp hastalığı, böbrek hastalığı)
- Aktif malignite veya tam olarak tedavi edilmemiş malignite
- Aktif veya kronik enfeksiyon varlığı
- HIV
- Hepatit C virüsü ribonükleik asit pozitifliği
- Hepatit B virüsü yüzey antijen pozitifliği
- Hiperkoagulopati geçmişi
- Bağıştan önce tedavi gerektiren aktif psikiyatrik durum ve intihar kanıtı varlığı
- Alfa-1 antitripsin fenotipleri varlığı
- Donöre kalması beklenen organ hacim <doğal karaciğer hacminin %30'u
- Önceden canlı karaciğer donörü olmuş olmak
- Donörün bağış için zorlanması konusunda şüphe varlığı
- Bağışçı ve alıcı arasında yasadışı finansal alışveriş olduğuna dair şüphe varlığı
- Alıcı ile uyumlu kan grubuna sahip olmamak [1,2].

Donör Anestezisi

Ayrıntılı bir preoperatif değerlendirme ve optimizasyon anestezist tarafından sağlanır. Kardiyoloji, göğüs hastalıkları ve psikiyatri bölümlerinin konsültasyonları yapıldıktan sonra ameliyata alınır. Genelde canlı donörler herhangi bir sağlık sorunu olmayan ASA-I kişilerden seçilir. Standart monitorizasyona ek olarak invaziv arteriyel kan basıncı ve santral venöz basınç (SVB) monitörize edilir. Buna ek olarak epidural kateter takılarak anestezi ve postoperatif analjezi sağlanabilir [1-3]. Hepatik venin venöz basıncı ve hepatik sinüzoidlerin basıncı SVB'a eşit olduğundan, karaciğer rezeksiyonu sırasındaki kan kaybını azaltmak için SVB düşürülmeye çalışılmalıdır. SVB'ı etkili şekilde düşürme yolları; sıvı kısıtlaması, zorlu diürez, epidural anestezi, normovolemik hemodilüsyon, morfin ve nitrogliserin gibi vazodilatörler ve indüksiyon anestezisinin ardından yapılan nonnormovolemik filebotomidir. SVB'ın 5 cmH_2O'nun altında tutulması önerilmesine rağmen, çok düşük SVB'da karaciğer rezeksiyonu sırasında hava embolisi riskini arttırmaktadır [4]. Donörler genellikle ameliyat odasında ekstübe edilip postoperatif dönemde yakın izlem amacıyla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınırlar [5]. Donörlerin yaşadığı olası komplikasyonlar, canlı donör karaciğer transplantı gerçekleştirilmesinde negatif etki yaratmaktadır. Ortalama donör morbiditesi % 24 olarak gösterilmiştir, bunların % 0,02'sinde postoperatif karaciğer disfonksiyonu ve karaciğer transplantasyonu gerektiren yetmezlik gelişmekte ve % 0,2-0,5'inde mortal olmaktadır [6]. Postop analjezide, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA) ve epidural analjezi birarada uygulanabilir [5].

Alıcılarda Anestezi

Preoperatif Değerlendirme

OKT ihtiyacı olan SDKH'nın önemli anestezi yaklaşımları gerektiren multisistem bozuklukları mevcut olabilir. Ancak bazı hepatosellüler kanser, Budd-Chiari

Tablo 1. Karaciğer transplant alıcıları için değerlendirmeler [13].

Değerlendirmeler	Alıcı	Multidisipliner
Kan	Tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve kreatinin, albumin, CRP, PT, aPTT, fibrinojen, faktör düzeyleri, AKG, kan grubu ve cross match, viral markerlar, demir profili, karaciğer biyopsisi, α fetoprotein	Hepatologlar Transplant cerrahı Anesteziyolog Yoğun bakım doktoru Transplant koordinatörü Transplant hemşiresi
Radyoloji	Akciğer X-ray Dopler ile abdomen USG Abdomen BT ve MRI	Assit değerlendirilmesi Portal ven/hepatik arter açıklığının belirlenmesi için Karaciğer anatomisi
Kardiyovasküler	12- derivasyonlu EKG TTE Miyokard sintigrafisi Koroner BT anjiyografi Koroner anjiyografi	
Gastrointestinal	Üst ve alt gastrointestinal endoskopi	
Respiratuar	Solunum fonksiyon testi ve spirometre	
Enfeksiyon	Pre-transplant tarama Kan ve idrar kültürü	
Psikolojik	Transplant için hazırlık	
Beslenme, kas kütlesi ve gücünün değerlendirilmesi	Sarkopeni ve frajiliteyi belirlemek için	
Onam	Form (+/-)	

CRP: C-reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AKG: Arter kan gazı, USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, ECG: Elektrokardiyografi, TTE: Trans torasik ekokardiyografi

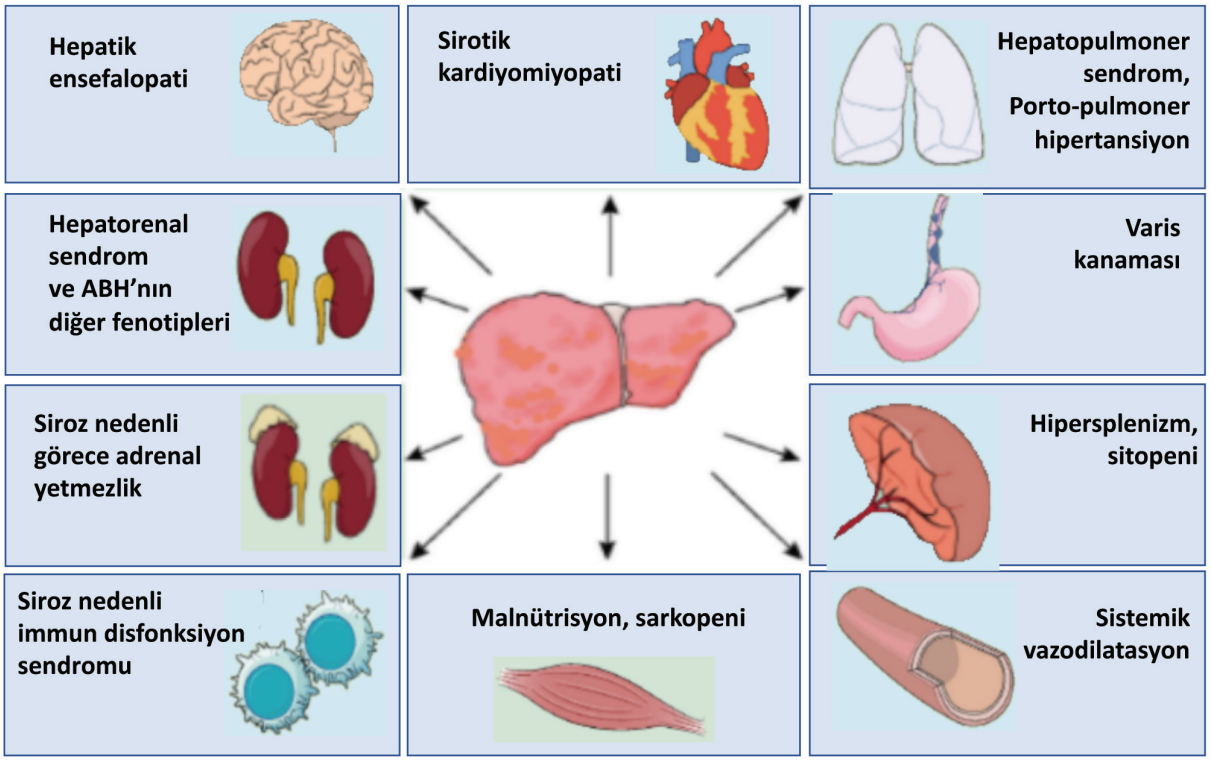
ve metabolic hastalıklara bağlı gelişen SDKH'da sistemik bozukluklar daha az olabilir. Bu nedenle bu hastalar preoperatif dönemde multidisipliner takım şeklinde değerlendirilmelidir. Bu takım; hepatolog, transplant cerrahı, anestezist, yoğun bakım hekimi, transplantasyon koordinatörü, diğer sağlık ve sosyal bakım profesyonellerinden (psikolog, diyetisyen, fizyoterapist vb) oluşmaktadır [7,8]. Preoperatif hasta hazırlığında bölümlere göre yapılması gereken laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri standarttır (Tablo 1) [8,9]. OKT'nun endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 2'de verilmiştir [9].

Son Dönem Karaciğer Hastalığıyla İlgili Sistemlerin Değerlendirilmesi

SDKH geliştiğinde birçok sistem üzerinde olumsuz etkiler yapmaktadır (Resim 1) [8].

Kardiyovasküler Sistem

Karaciğer, kardiyak debinin (KO) %25'ini alan vücuttaki en büyük organdır. Bu kan akımının % 70-75'ini portal ven, % 25-30'unu ise hepatik arter sağlamaktadır. SDKH'nın % 70'i yüksek KO, düşük sistemik vasküler rezistans (SVR), kan basıncı normal veya düşük olması ile karakterize hiperdinamik dolaşıma sahiptirler [10,11]. Sirotik kardiyomiyopati, diyastolik disfonksiyon ve koroner arter hastalığı OKT hastalarında dikkatli değerlendirilmelidir. Sirotik kardiyomiyopatinin patogenezinde; sistemik vazodilatasyona yol açan kesin mekanizma net değildir, ancak, periferik vazodilatasyon ve portal hipertansiyonun olası aracıları olarak çeşitli humoral mediatörler tanımlanmıştır: bunlar arasında özellikle L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) ile üretilen nitrik oksit (NO) ve buna ek olarak adrenomedullin, natriüretik peptitler,



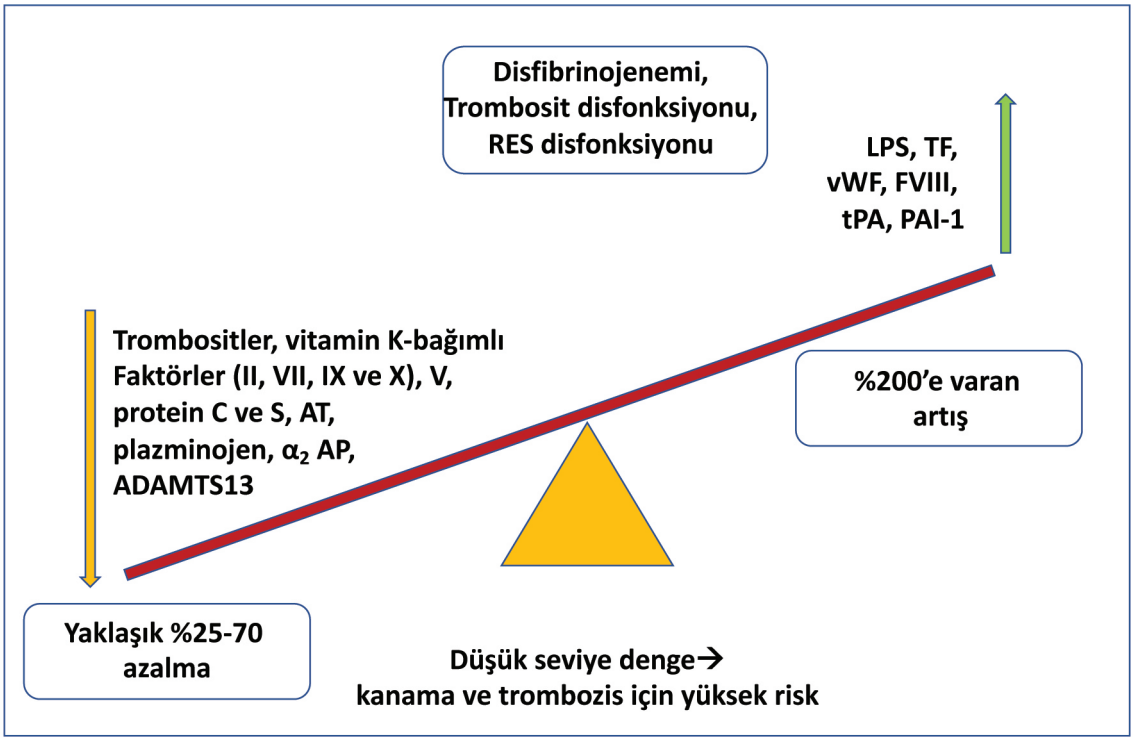
Resim 1. Karaciğer yetmezliğinin sistemler üzerine etkileri [2].
ABH: Akut böbrek hasarı

sitokinler, hidrojen sülfit, endotelinler ve endokannabinoidler sorumlu tutulmuştur. Bu mediatörlerin bir kısmı vazokonstrüksiyon, bir kısmı vazodilatasyon yapmaktadır. Bunların üretimi arasında denge daha çok vazodilatatör salınımı lehinedir. Bu vazodilatörlerin en başında NO gelir [12,13]. NO ve endokannabinoidler, sirotik kardiyomiyopatinin patogenezinde yer almalarının yanısıra negatif inotropik etki de oluştururlar [12,14]. Aynı zamanda sirozda bakteriyel endotoksinler de, endojen kannabinoid üretimini uyararak periferik vazodilatasyona yol açar. Vazodilatör bir ajan olan karbonmonoksite (CO) bağlı negatif inotropik etki de oluşur [14]. Vazoaktif mediyatörler, hepatik klirensin bozulması sebebiyle sistemik dolaşıma karışarak sekonder sistemik vazodilatasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda portal venöz basınç ve splanknik kan hacminde artma ve portosistemik şantta kötüleşme oluşmaktadır. Bu tabloyu önlemek için sempatik kompanzasyon gelişmekte ve salınan yüksek katekolamin düzeyleri sonrasında kalp hızı ve KO artışı ile hiperdinamik dolaşım ortaya çıkmaktadır [11,14,15].

Sonuç itibariyle, sirotik kardiyomiyopatinin diagnostik kriterleri: stresle indüklenen sistolik ve diyastolik disfonksiyon, uzun QT intervali, atriyal fibrilasyon, kronotropik disfonksiyon, atriyel vazodilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak biyomarkerlarda yükselmedir Bundan dolayı preoperatif dönemde kardiyak riski belirlemek için gerekli transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve koroner anjiografi yapılmalıdır [10,12].

Pulmoner Sistem

Hepatopulmoner sendrom (HPS): SDKH'da prevelansı % 5-32 kadardır. HPS diagnostik triadı şunları içermektedir: a) Bozulmuş oksijenasyon (PaO_2<80 mmHg), b) Oda havasında solurken yaşa gore düzeltilmiş alveolo-arteriyel oksijen gradientinin (AaDO2)≥15 mmHg, 64 yaş üstü hastalarda $AaDO_2$≥20 mmHg) yüksek olması, c) İntrapulmoner vazodilatasyon. Klinik bulguları, parmaklarda çomaklaşma, siyanoz, ortodeoksi ve platipnedir (supin pozisyondan doğrulurken artan dispne). Patogenezde, pulmoner vasküler endotel, inflamatuar sitokinlere maruz kalarak, endotelyum ve düz kas proliferasyonu, platelet



Resim 2. Son dönem karaciğer hastalarında, OKT kanama ve tromboz arasındaki hassas denge [13].

agregasyonu ve vazokonstrüksiyon oluşturur. Neticede fibrozis oluşur ve obstrüksiyon etkisiyle pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine sebep olur [16]. Preoperatif hipoksemik hastalara, HPS tanısını onaylamak icin kontrast ekokardiyografi yapılmalıdır. HPS'un bilinen farmakolojik tedavisi yoktur. Tedavide OKT kesin çözümdür. OKT kesin çözüm olmasına rağmen, HPS semptom ve bulguları başarılı OKT'yi takiben aylar içinde çözülebilmektedir. Ciddi hipoksik hastalarda, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) başarılı OKT'nu kolaylaştırabilmektedir [15,16].

Portopulmoner Hipertansiyon (POPH)

SDKH'nda POPH insidansı % 4-6'dır. Pulmoner hipertansiyon, ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB)>25 mmHg olması ve pulmoner vasküler direnç artması (>240 dyne/s/cm^{-5}) olarak tanımlanır. POPH, hafif (OPAB) 25-35 mmHg), orta (35-45 mmHg) ve ciddi (>45 mmHg) olmak üzere sınıflandırılmıştır. POPH patofizyolojisinde temel olarak vazodilatatör etkili prostasiklin ve NO'in yapımı azalırken, vazokonstriktörlerden özellikle endotelin-1 artar. Bu akciğer damarlarında remodellinge neden olur. Bu damarsal değişimler POPH oluşturur. Ciddi POPH, özellikle sağ ventrikül yetmezliği ile birliktelik gösterir [17,18]. Tedavi edilmemiş ciddi POPH, OKT için kontrendikedir ve postoperatif dönemde sağ ventrikül yetmezliğinden dolayı artmış mortalite ile ilişkilidir. TTE ile semptomu olan ve karaciğer nakil adayı olan hastalar taranmalı, sağ ventrikül sistolik basıncı yüksek hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. Tedavide, orta ve ciddi POPH'da, kalsiyum kanal blokörlerini içeren pulmoner vazodilatörler, prostanoidler gibi prostasiklin analogları, sildenafil gibi fosfodiesteraz inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistlerinin cerrahi hazırlığında hemodinamikleri iyileştirdiği düşünülmektedir [18].

Renal Sistem

Sirozlu hastalarda artmış antidiüretik hormon (ADH) salınımına sekonder olarak sıklıkla belirgin hipovolemik hiponatremi gelişir. Assit ve ödemin mevcudiyeti, klinik tablonun kötüleşmesiyle sonuçlanır [11].

Siroz ilerledikçe, dilate splanknik damarlarda kanın büyük oranda göllenmesi sonucu, arteriyel intravasküler alanda hacim kaybı olur. Bunun sonunda arteri-

Tablo 2. OKT'nun endikasyonları ve kontrendikasyonları.

OKT endikasyonları: [14]	OKT'nun kontrendike olduğu durumlar: [15]
1. Nonkolestatik siroz: Alkolizm, kronik viral hepatit veya nonalkolik steatohepatit 2. Biliyer atrezi 3. Kolestatik karaciğer hastalıkları: Pirimer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit 4. Akut hepatik nekroz: 5. Metabolik hastalıklar: Hemokramatozis gibi 6. Malign neoplazmlar: Primer hepatoselüler karsinom ve kolanjiyokarsinom 7. Diğer nedenler: Budd-Chiari Sendromu	1. Ciddi kardiyak ve pulmoner hastalıklar 2. Kontrolsüz AIDS 3. Devam etmekte olan alkol veya uyuşturucu madde bağımlılığı 4. Metastatik yayılımlı hepatoselüler karsinom 5. Kontrolsüz sepsis 6. İntrahepatik kolanjiyokarsinom 7. Ekstrahepatik malignensi 8. Yeterli sosyal destek sistemi eksikliği

OKT: Ortotopik karaciğer transplantasyonu, AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

Tablo 3. Hepatorenal sendromun (HRS) diagnostik komponentleri [20].

- Assiti olan siroz
- Serum kreatinin >1.5 mg/dL
- İki gün diüretik uygulaması ve albumin ile volüm replasmanı sonrası serum kreatininde düzelme olmayışı
- Şok olmaması
- Nefrotoksik ilaç kullanımı olmaması
- Parankimal böbrek hastalığı olmaması

OKT: Ortotopik karaciğer transplantasyonu, AIDS: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

Tablo 4. Hepatorenal sendrom (HRS) [38].

Tip 1	Tip 2
Böbrek fonksiyonunda akut, ilerleyici bozulma Serum kreatinin düzeyi>2,5 mg/dL Yaşam beklentisi: OKT'suz 2 hafta (%80)	Böbrek fonksiyonunda yavaş, kademeli bozulma Serum kreatinin düzeyi 1,5-2,5 mg/dL Yaşam beklentisi: OKT'suz 6 ay

OKT: Ortotopik karaciğer transplantasyonu

al kan volümünde azalmaya, ortalama arter basıncında (OAB) düşmeye, renin anjiyotensin salınımına, sempatik sistem aktivasyonuna, renal vazokonstrüksiyona, hipoperfüzyona ve düşük glomerüler filtrasyon hızına (GFR) neden olur [19]. Oluşan bu renal hipoperfüzyon, bir prerenal yetmezlik formudur. Serum kreatinin yükselir ve transplant öncesi mortalite ile yüksek korelasyon gösterir, bu nedenle karaciğer alıcılarının listelenmesinde Model for End Stage Liver Disease-Sodium (MELD-Na) kriterlerinde rol almaktadır [19,20].

SDKH'da görülebilen fonksiyonel renal bozukluk hepatorenal sendrom (HRS) olarak tanımlanır, tanı kriterleri Tablo 3'te [13] gösterilmiş olup, tip 1 ve 2 olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 4) [20].

HRS olan hastalar hipotansiyona yatkın olup, sıvı şiftlerine ve kan basıncı değişikliklerine toleransları azdır. OKT sırasında özellikle tam kaval klemp, uzun anhepatik faz veya uzamış hipotansiyon varlığında, yüksek üre oluşumu ve kreatinin ortaya çıkabilir. Renal disfonksiyon, üremik semptomlar, hiponatremi ve hiperkalemiye neden oluyor ise ameliyat odasından yoğun bakıma geçişe kadar devamlı veno-venöz renal replasman tedavisi (RRT) uygulanabilir. Dolayısıyla sürekli RRT daha stabil hemodinami açısından en uygun tercihtir [19]. Kliniğimizde intraoperatif RRT uygulaması gerektiren OKT vakalarımız olmuştur.

Gastrointestinal Sistem

Sirozda POPH nedeniyle özefageal varisler ve gastropati olabilir. Özefageal varisler % 50 hastada tanı

esnasında bulunur. Üst gastrointestinal sistem kanaması ve pulmoner aspirasyon riski OKT için hazırlanan her hastada göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda özefageal kanamayı azaltmak için bandligasyonu gibi endoskopik girişimlerin ve farmakolojik tedavi kombinasyonunun etkinliği gösterilmiştir [21]. Terlipressin (triglycyl-lysine-vasopressin), uzun etkili vazopressör analoğudur. Splanknik bölgede ağırlıklı olarak arter düz kaslarında bulunan V1 reseptörlerinin uyarılmasıyla splanknik ve ekstrarenal vazokonstriksiyona neden olur ve böylece splanknik kan akımını ve portal basıncı azaltır. Akut varis kanamasını kontrol altına alabilmekte, transfüzyon gereksinimini ve kanama ilişkili mortaliteyi azaltmaktadır. Somatostatin de akut varis kanamasını önlemede etkili olup sistemik etki yapmaksızın, selektif splanknik vazokonstrüksiyon yaparak portal basıncı düşürür [21-23].

POPH ve başta albumin olmak üzere karaciğerin protein sentez fonksiyonundaki azalma sonucu onkotik basıncın azalmasıyla, assit birikimi olur. Genelde diyette sodyum kısıtlaması ve diüretik kullanımıyla medikal olarak yönetilebilirken; daha ciddi olgularda albumin intravenöz infüzyonu ve parasentez de uygulanabilir [21].

Nörolojik Sistem

SDKH, genellikle hepatik ensefalopati (HES) semptomlarından dolayı sorun yaşayabilmektedirler. Hafif apraksi ve davranış bozukluklarından deserebre pozisyon ve komaya kadar geniş aralıkta semptomlar şeklinde belirti verebilir [22,24].

HES patogenezinde temel olarak, kan-beyin bariyerindeki ve beyindeki nörotransmisyondaki değişikliklerle beraber enerji metabolizmasındaki bozukluklar ve barsak kaynaklı faktörler yer almaktadır [22]. SDKH'da toksik maddeler, portosistemik şant veya karaciğer klirensinin azalması sonucu sistemik dolaşıma ulaşır ve beyin fonksiyonu üzerinde zararlı etkiler oluşturur. Toksik maddeler nöral dokulara girdikten sonra, çok sayıda nörokimyasal yolağı etkiler ve çok sayıda değişiklik meydana gelir [24]. Amonyağın beyindeki nörotoksin etkisi, beyinde GABA nörotansmisyonunda artış (nöroinhibisyon etkisi gösterir), glutamat azalması (nöroeksitasyonu azaltır) endojen benzodiazepinlerde ve nörosteroidlerde artış patogenezden sorumlu önemli mekanizmalardır [24,25]. Enfeksiyon, gastrointestinal kanama, hiponatremi, hipoglisemi ve diğer elektrolit bozuklukları ensefalopatinin derecesini şiddetlendirebilir [13,25].

HES'yi şiddetlendirebileceği ve hepatik komaya dönüştürebileceği için benzodiazepinlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Laktuloz gibi emilemeyen disakkaridler, oral kısa zincirli amino asitler, intravenöz L-ornitin L-aspartat (LOLA), probiyotikler ve antibiyotikler bakterilerin amonyak üretimini azaltarak KKH'da HES'yi tedavi edebilmektedirler [25].

HES'nin akut yönetiminde, erken entübasyon ile havayolunu koruyarak aspirasyonu önlemek, oksijenasyonu korumak ve hiperkarbiyi önlemek olmalıdır. Hafif hipokapni ve hipotermi nörolojik koruma için yardımcı olabilir [20,25].

HES'in yaygın bulguları; papil ödem, serebral ödem, kardiyovasküler instabilite ve yüksek amonyak düzeyidir. Serebral ödemi olan hastalardaki artmış intrakraniyal basınç, monitorize edilerek izlenebilir. İnvaziv intrakraniyal basınç monitörü yerleştirilmesi, akut karaciğer hasarındaki koagülopati ile ilişkili olarak intrakraniyal hemoraji riskini arttırmaktadır. International normalized ratio (INR) ve trombositopeninin derecesine veya şiddetine göre kan ürünleri, faktör konsantreleri ve rekombinant faktör VII kullanımı riski hafifletebilmektedir [26,27]. OKT'na köprü olarak karaciğer yapay destek sistemleri kullanmaktadır. Aynı zamanda asidozu, hiperkalemiyi, volüm yükünü, yükselmiş amonyak ve laktat seviyelerinin tedavisi için RRT gerekli olabilir [25].

Hematolojik Sistem

SDKH'da, prokoagülan ve antikoagülan faktörlerinin üretimi ve tüketimi açısından denge bozukluğu mevcuttur [27]. SDKH'da kanama ve tromboz arasında gelişen bu patofizyolojik dengesizlik Resim 2'de gösterilmiştir [13]. Bununla beraber vitamin K bağımlı prokoagülan faktörlerin (II, VII, IX, X) hepatik sentezinin azalması ve gelişen trombositopeni nedeniyle kanama riskinin arttığını görebiliriz. Karaciğerin oluşturduğu antikoagülan faktörlerin (protein C, protein S ve antitrombin III) sentezi de karaciğer hastalığında azalmaktadır [26,27]. Ancak; von Willebrand factor (VWF) seviyeleri yüksek iken, eş zamanlı VWF parçalayan proteaz olan a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif member 13

Tablo 5. Kanama ve hemostaza katkıda bulunan hemostatik sistem değişiklikleri [58].

Hemostazı bozan değişiklikler	Hemostazı destekleyen değişiklikler
Trombositopeni	vWF seviyelerinde artma
Trombosit fonksiyon defekti	ADAMTS-13 seviyelerinde azalma
NO ve prostasiklin üretiminde artma	Faktör VIII seviyelerinde artma
Faktör II, V, VII, IX, X ve XI düzeylerinde azalma	Protein C, protein S, antitrombin, α2-makroglobulin ve heparin kofaktör II seviyelerinde azalma
Vitamin K eksikliği	Plazminojen seviyelerinde azalma
Disfibrinojenemi	
α2-antiplazmin, faktör XIII ve aktive trombin fibrinoliz inhibitörü düzeylerinde azalma	
t-PA seviyesinde artma	

t-PA: Doku plazminojen aktivatör, vWF: von Willebrand faktör, ADAMTS13: a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13

(ADAMTS13) eksikliği koagülasyon disfonksiyonunda temeldir [27]. OKT sırasında hem kanama, hem de tromboembolik komplikasyonlar görülebilir. Ancak son yıllarda daha çok tromboz ile karşılaşıldığı bildirilmektedir [20,28,29]. Kanama ve hemostaza katkıda bulunan hemostatik sistem değişiklikleri Tablo 5'te görülmektedir [28-30].

Sıvı durumu ve Elektrolitler

SDKH'da, hiperdinamik sendrom (HDS) nedeniyle santral bir hipovolemi mevcuttur. Patofizyolojisinde splanknik göllenme ve portal vende dilatasyon sonucu artmış KO, azalmış OAB ve azalmış SVR rol almaktadır. Hipotansiyona cevap olarak artan vazokonstrüktör mediatörlere azalmış yanıt da HDS'a katkıda bulunmaktadır [11].

Hiponatremi, iyonize hipokalsemi, hiperkalemi OKT'da sık karşılaşılan elektrolit bozukluklarıdır. Hiponatremi; HRS, portal hipertansiyon ve assit varlığındaki karaciğer hastalarında daha ciddi bir durumdur, beyin hasarı ve ödeme neden olabileceğinden hiçbir zaman hızlı düzeltilmemelidir [31-33]. OKT hastalarında, osmolar demiyelinizan sendrom (ODS)'un etiyolojisinde en yaygın faktör hiponatremidir. Ciddi hiponatremide (<120 mmol/L), sodyumun <0,5 mmol/L/saat ve <12 mmol/L/24 saat hızlarda yavaş düzeltilmesiyle ODS insidansı belirgin azalmaktadır [34,35].

Serum potasyumunun 5 mEq/L'den yüksek olması hiperkalemidir ve OKT sırasında artmış potasyum yükü, azalmış renal ekskresyon, artmış hücreler arası potasyum şifti sık karşılaşılan bir durumdur. Ciddi hiperkalemi; miyokard depresyonu, kardiyak aritmi ve kardiyak arreste sebep olabilir. Acil bir durum olduğundan hızlı tanının ardından asidozun düzeltilmesi, diürez sağlanması, glukoz ile insulin verilmesi, hemodiyaliz ve ototransfüzyon gibi tüm önlemler denenmelidir. OKT'nda fosfor, magnezyum elektrolitlerinin de eksikliği olabilir, bunlar peroperatif dönemde gerekli durumda replase edilmelidir [32,33,36].

Beslenme Değerlendirmesi

Malnütrisyon, OKT sonuçlarını kötü etkileyebilmektedir. BMI<18.5 kg/m^2 ve BMI>40 kg/m^2 transplantasyon sonrası mortalite prediktörüdür. Bu hastalarda belirgin hipoalbuminemi mevcuttur. Bu durum intravasküler onkotik basıncı etkileyerek periferal ödem ve assiti agreve etmektedir. SDKH'da kas kaybı, ödem ve assit varlığında BMI'leri normal olmasına rağmen nütrisyonel olarak yetersiz olabilmektedirler. BMI>30 kg/m^2 olmasına rağmen SDKH'nın yarısında kaşeksi olabileceği tespit edilmiştir [37]. Dekompanse sirotik hastalar, sarkopeni ve malnütrisyonlarından dolayı preoperatif dönemde nütrisyonel açıdan mutlaka optimize edilmelidir Çünkü bu hastalarda sarkopeni ve ciddi malnütrisyon, postoperatif artmış mor-

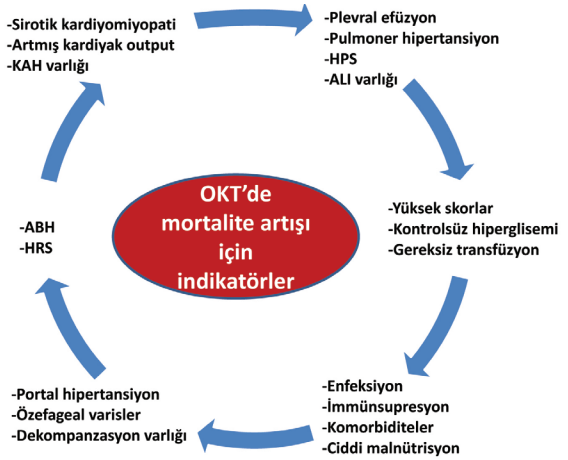
bidite ve mortalite ile ilişkilidir [13,37].

Risk Belirleme ve Karar Verme

Karaciğer disfonksiyonunun ciddiyetini belirlemede yaygın olarak kullanılan iki skorlama sistemi bulunmaktadır. Child-Turcotte-Pugh (CTP) (Tablo 6) sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirirken, MELD-Na (Tablo 7) ise karaciğer transplantasyonu bekleme listesindeki yaşam beklentisini değerlendirmek için kullanılmaktadır [20]. OKT'da HDS, HPS, HRS, POPH, koroner arter hastalığı (KAH), akut böbrek hasarı, özefagus varisleri, malnütrisyon, immün supresyon, enfeksiyonlar, HES, kontrolsüz hiperglisemi, yüksek skorlar gibi mortalite artış belirteçleri göz önüne alınarak değerlendirme yapılır (Resim 3) [29].

İntraoperatif Monitörizasyon

Monitörizasyon: Standart Amerikan Anesteziyologlar



Resim 3. OKT'de mortolite artış göstergeleri [29].

Tablo 6. Child-Pugh sınıflaması.

	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Hafif	Ciddi
Assit	Yok	Kontrollü	Kontrolsüz
Bilirubin (mg/dL)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
PTZ'de uzama	<4,0	4,0-6,0	>6,0
Sınıf	A = 5-6	B = 7-9	C = 10-15

INR: International Normalised Ratio, PTZ: Protrombin zamanı

Tablo 7. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skorlaması.

MELD = Bilirubin & INR & Kreatinin
MELD=3,8*loge [serum bilirubin (mg/dL)] + 11,2*loge(INR) + 9,6*loge[serum kreatinin (mg/dL)] + 6,4

MELD-Na = Bilirubin & INR & Kreatinin & Sodyum
MELD-Na = MELD+1,32 . (137–Na) – [0,033 . MELD . (137–Na)]

Derneği (ASA) monitorizasyonu; kalp atım hızı (KH), kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu (SpO_2), end-tidal karbondioksit ($EtCO_2$), vücut sıcaklığı, anestezi derinliği gibi fizyolojik parametrelerin sürekli olarak ölçülmesidir [38,39].

İnvaziv arteriyel kan basıncı: Genellikle ani kan kayıpları ve sürekli hemodinamik monitorizasyon ihtiyacından iki ayrı arter (bir radial ve bir femoral) kullanılır [13,38,39]. OKT sırasında, sistolik femoral arter kan basıncı ile sistolik radial arter kan basıncı arasında gradient bulunmaktadır ve femoral arter kan basıncı santral arteriyel kan basıncını daha doğru göstermektedir [40,41]. Tüm fazlarda ve özellikli durumlarda tekrarlanmak üzere peroperatif dönemde arteriyel kan gazı değerlendirmesi yapılır [38].

Santral venöz kateter: USG eşliğinde sağ internal juguler ven tercih edilerek kateterizasyon gerçekleştirilir. Vazopresörlerin ve inotropların uygulanabilmesinin yanısıra sağ atriyum basıncı monitorize etmek için gereklidir [13].

Periferik venöz kateterizasyon: Büyük ve hızlı volüm kayıpları için yeterli venöz yol gerekmektedir. İnferior vena cava (IVC) klemplenebileceğinden veya kanama odağı olup lokalizasyon itibariyle gözden kaçabileceğinden diyaframın altında (femoral, alt ekstremite) venöz yol kullanımından kaçınılmalıdır [13].

Pulmoner arter kateteri (PAK): Kullanımı, merkezlerin tercihine bağlıdır. Özellikle POPH olan hastalarda değerli bulunmaktadır [13]. İnvaziv yöntem oluşu ve komplikasyon olasılığı [40] göz önünde bulundurularak merkezimizde PAK değil; pulse contour cardiac debi (PiCCO)® monitorizasyonunu tercih etmekteyiz.

PiCCO®: Femoral artere termisitör bir kateter yerleştirilerek statik ve dinamik parametrelerin (KO, global

diyastol sonu kan hacmi (GEDV), global end diastolik volüm index (GEDI), intratorasik kan hacmi (ITBV), ekstravasküler akciğer sıvısı (EVLW), atım hacmi (SV), atım hacim değişkeni (SVV), nabız basınç değişkeni (PPV), sistemik vasküler direnç (SVR), kardiyak indeksi (KI)) ölçülmesidir. Santral ven kateteri, PiCCO® kullanımı için gereklidir ve eş zamanlı takılmalıdır. İntravasküler hacmin ani değişimlerinde kalibrasyon yapılarak ölçüm yapılmalıdır [39-41].

LiDCO®: Dinamik parametrelerin monitorizasyonu için PiCCO® ile aynı algoritmayı kullanır. Lityum klorid, transpulmoner kalibrasyonda kullanılır ve periferik vene enjekte edilebilir [31].

Transözefageal Ekokardiyografi (TÖE): Volüm dengesini, ventriküler boyutu ve fonksiyonunu, valvüler fonksiyonu; açıklanamayan hipotansiyonu, hipovolemiyi ve hipoksemiyi, pulmoner arter basıncını, sol ventrikül çıkım yolu gradiyentini, trombüsleri ve pulmoner tromboemboliyi, perikardiyal effüzyonu ve tamponadı değerlendirmede yardımcı olarak kullanılabilmektedir [12]. Hemodinamik instabilitenin nedenini belirlemede ve tedavi etmede yardımcıdır. OKT'da kullanımı hem ASA, hem de kardiyovasküler anesteziyologlar derneği (SCA) tarafından önerilmektedir [42]. OKT'larında TÖE kullanımının, özefageal varisli hastalarda dahi güvenli olduğu ve intraoperatif varis kanaması insidansını arttırmadığı bildirilmiştir [42,43].

Isıtıcı Cihazlar: Vücut sıcaklığı, anestetiklerin ve kas gevşeticilerin etkisi, soğuk ortam, karaciğerden enerji üretiminin yetersiz oluşu ve kanama ile birlikte büyük oranda düşer. Ölçüm bölgeleri, timpanik membran, nazofariks, distal özefagus, mesane ve rektum olabilir. Hipotermi, kanama eğilimini arttırır, hipoperfüzyona ve anaerobik metabolizma sonucu laktik asidoz birikimiyle metabolik asidoza neden olur [31]. Hipotermi, asidoz ve koagülopati ölüm triadına neden olduğundan her fazda kaçınılmalıdır. Hastayı hipotermiden korumak için blanketler, hasta ısıtma örtüleri, sıvı-kan ısıtıcıları bir arada kullanmak gerekebilmektedir [13,20,31].

Monitorize Elektroensefalografi (EEG): SDKH'da HES'e bağlı olarak beyin aktivitesinde yavaşlama görülebilir [13]. Anestezi sırasındaki serebral aktivitedeki patolojik değişiklikleri ayırt edebilmek için gerektiğinde EEG monitörizasyonu yapılmalıdır [31].

Bispektral Indeks (BIS): EEG sinyallerinden geliştirilmiş olan Bispektral indeks (BIS) ile operasyon sırasında izlem anestezi derinliğinin ölçülmesi ve anestezi titrasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca anestezik ajanların sedatif ve hipnotik etkileri değerlendirilebilmesini ve bilinçlilik derecesinin ölçülmesinde kullanılır. Frontoparietal ensefalogram, 0 (koma) ve 100 (normal kortikal aktivite) arasında değişkenlik gösterir. Değişik frekanstaki dalga bileşenlerinin spektral analizle birleştirilmesinden oluşur. Alına yerleştirilen EEG elektrotları ile ölçüm yapılır. Anestezi için gerekli değerin 40-60 arasında olması sağlanır [31].

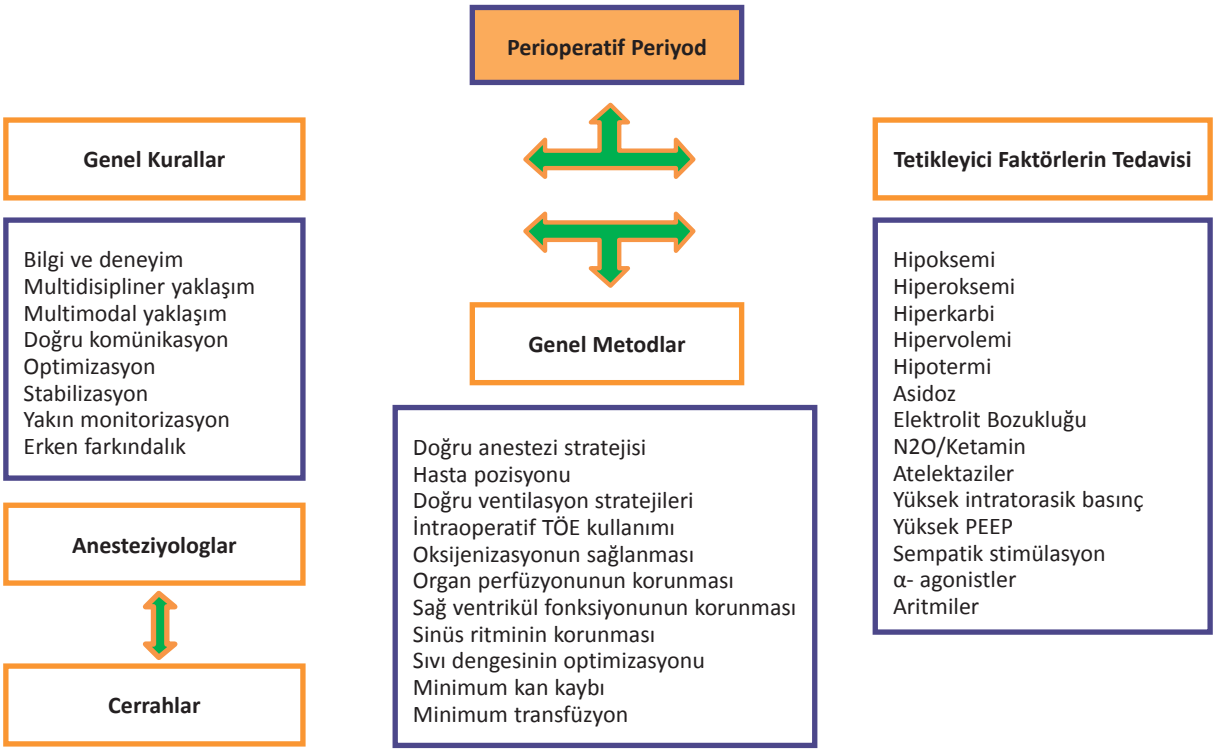
Nöromüsküler monitörizasyon: OKT'da kas gevşetici infüzyonu kullanılabilmektedir, rezidüel nöromusküler blok riskleri nedeniyle nöromonitorizasyonu kullanımı uygundur. Periferal sinir stimülasyonu ve blok derinliği; dörtlü uyarı (TOF), tetanik stimülasyon ve double burst stimülasyonu ile değerlendirilmelidir [13,31]. Genel olarak OKT'da perioperatif yaklaşımda yapılması gerekenler Resim 4'te özetlenmiştir.

Anestezi Yönetimi

İndüksiyon

OKT'da ensefalopatik hastaların sedatif ajanlara duyarlılıkları fazla olduğundan, genellikle sedatif premedikasyondan kaçınmak uygundur [9]. İndüksiyonda hastanın özellikli durumları da göz önünde bulundurularak, hastanın kliniğine göre uygun antibiyoterapi uygulanır [44].

Hastaların assiti ve dolu mideleri olabileceği için hızlı-seri indüksiyon gerçekleştirilir. İndüksiyonda hızlı etkili opioid (fentanyl 1-5 µg/kg) kullanılır. Propofol 0,3-1 mg/kg veya 0,3-0,5 mg/kg etomidat kullanılır. Nondepolarizan kas gevşetici (1-1,5 mg/kg rokürronyum bromürün) ardından krikoid bası ile entübasyon gerçekleştirilir. Bu hastarda mevcut klinik duruma ve hemodinamiye göre ilaçlarda doz azaltılması yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda serum albumini düşük olduğunda proteine bağlanma azalır ve serbest ilaç fraksiyonu artar [8,13,20]. Entübasyonun ardından anestezi idamesi inhaler ajanla (sevofluran, desfluran yaşa göre ayarlanmış minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değeri ile) hemodinamiye ve BIS'e göre titre edilerek sağlanır [31]. Bazı kliniklerde kas gevşetici infüzyonu verildiğinden, periferik sinir



Resim 4. OKT'da perioperatif yaklaşım.

sitimülatörü kullanılarak nöromusküler fonksiyona göre paralizi titre edilir. Ciddi epistaksis riski göz önünde bulundurularak nazogastrik sonda ve ısı probu dikkatlice yerleştirilir.

Sıvı Dengesi

Perioperatif dengesiz sıvı yönetimi, düşük dolaşım hacminde organ hipoperfüzyonuna; fazla sıvı yükü olduğunda ise periferal ve pulmoner ödeme sebep olmaktadır [32]. Sentetik kolloidler ve izotonik salin kullanımına bağlı iyatrojenik hipernatremi, hiperkloremi, akut böbrek hasarı (ABH) ve metabolik asidoz oluşabileceği dikkate alınmalıdır. Sentetik kolloidler aynı zamanda faktör VIII'i ve trombosit agregasyonunu azaltarak, kanama riskini arttırdığı için pek önerilmemektedir [34]. OKT sürecinde, kanama durumlarında cerrahi saha, aspirator, spanç sayısı, cell saver, laboratuvar değerlerine (Hb, PT, fibrinojen, INR) ve tromboelastogram (TEG) ve rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) değerlerine göre kan ürünleri transfüzyonu yapılmalıdır. Gereksiz ve fazla allojenik kan ürünlerinin kullanımının morbidite ve mortaliteyi arttırabileceği akılda tutulmalıdır [28].

Birinci fazın sonunda IVC'nin klemplenmesi SV'de, KO'da ve OAB'da düşüşe neden olabilir, çoğu zaman düzeltme gerektirmez. Ancak OAB'da ve SV'de belirgin düşme durumunda daha hızlı düzeltilmesi gerekebilir. SVB'nın ölçümü bize volüm durumunun gidişatı ile ilgili bilgi verebilir, ancak bu durum KO ile korelasyon göstermez. Sıvı cevabının bir başka ölçüm yolu ise SVV, PVV, SV ve GEDI parametreleridir. Volüm yüklenmesi; pulmoner ödem, anormal gaz değişimi, konjesyon, perfüzyonda azalma ve greft ödemine neden olabilir [40]. Kliniğimizde sıvı yönetimi PiCCO® kılavuzluğunda yapılmaktadır.

OKT'nun tüm fazlarında gerektiğinde yapılan PiCCO® monitorizasyonu, doğru KO ölçümü ve sıvı yönetimi için birçok avantaj sağlamaktadır. ITBV, IVC klemplendiğinde preloadun en doğru parametresidir [33]. Dikkatli sıvı yönetimi sayesinde YBÜ kalış süresi, morbidite ve mortalite azalabilmektedir. Beyni, kalbi ve böbreği korumak için yeterli sıvı tedavisi ile birlikte gerektiğinde vazoaktif ilaçların kullanımı daha iyi bir hemodinamik stabilizasyon, yeterli KO ve perfüzyon sağlayabilir [32,40].

Albumin, intravasküler boşlukta sıvıları tutan onkotik basıncı belirler. Sirotik hastaların genelde düşük albumin seviyeleri vardır. OKT'da albumin kullanımının intraoperatif sıvı kullanımını ve pulmoner ödem sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bazı çalışmalarda sirotik hastalarda albuminin mortaliteyi, post reperfüzyon sendromu insidansını ve vazopressör ajan kullanımını azalttığı bildirilmiştir [34].

Mannitol (0,5 g/kg), karaciğerde konjesyonu, beyin ve intraabdominal organların ödemlenmesini önlemek için birinci fazın sonunda IVC klemplenmeden önce kullanılabilir [33].

Koagülasyon Monitorizasyonu ve Yönetimi

Sirotik hastalarda, sirotik koagülopatinin neden olduğu vasküler anomaliler ve portal hipertansiyonuna bağlı yüksek kanama riskleri, standart koagülasyon ve viskoelastik testler dikkate alınarak tedavi edilmelidir [27]. Ancak standart koagülasyon testleri; prokoagülan faktörlerin eksikliğini gösterip; antikoagülan faktörlerin durumunu göstermede yetersizdir. Viskoelastik testler olarak bilinen TEG ve ROTEM, transplantasyon sırasında koagülasyon sisteminin hasta başında hızlı ve sensitif bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayan yöntemlerdir. Bu yöntemler trombüs oluşumunun bütün basamakları ve fibrinoliz hakında bilgi verdikleri için transfüzyon ve ilaç (antifibrinolitik, faktör vb.) uygulamalarının rasyonel yapılmasına olanak vererek cerrahi sırasında kan ürünleri transfüzyonunu azaltırlar [28,29].

Hücre kazanım (Cell saver), kanın cerrahi sahadan alınıp yıkanıp filtre edildikten sonra kırmızı kan hücrelerinin bir kenara ayrılması ve gerekli durumda hastaya yeniden verilmesi tekniğidir. Faydası, donörlerden alınan allojenik banka kanının kullanımını azaltmasıdır. Barsak ve peritoneal mikroorganizmalar, malign hücreler, yağlar, denatüre proteinler veya inflamatuar proteinler gibi kontaminanların da infüzyon tekrarı ile ilgili endişeler ve ekipmanın pahalı oluşu ile, eğitimli biri tarafından kurulum gerektirmesi olumsuz yönleridir. Ek olarak, salin içerisindeki eritrositlerden oluşmakta olup pıhtılaşma faktörleri veya platelet içermez [30]. Kliniğimizde OKT sırasında cell saver kullanmaktayız.

OKT'da kan kaybını azaltmak için uygulanan düşük SVB'ın; vazopressör dozunda artış, periferik vazokonstrüksiyonda artış, metabolik asidoza yatkınlık, hava ve sistemik embolizsyon ve postoperatif ABH gibi komplikasyonları olabilir. Ayrıca kan kaybını azaltmada uygulanan cell saver kullanımının da; hava ve sistemik emboli, yaygın intravasküler koagülasyon ve ABH'dan oluşan cell saver sendromu ve metallozis gibi bazı komplikasyonlar olabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır [29].

Fazlar

Diseksiyon Fazı

İnsizyondan hepatik damarların (hepatik arter, portal ven, supra-infra hepatik vena cava) klemplenmesine kadar olan süreçtir. Sirotik hastaların genellikle çeşitli miktarlarda asitleri olur. Asit boşaltılmasıyla birlikte agresif sıvı resusitasyonunu gerektiren ciddi hipotansiyon görülebilmektedir. Anestezistler disseksiyon fazının sonunda IVC'nın klemplenmesi zamanında normovolemiye ulaşmak ve hipovolemiden kaçınmak için gerekli sıvı replasmanı yapmalıdırlar. Etkili intravasküler volümü sağlamak için % 5 veya 20 albumin tercih edilebilir [13].

Standart teknikteki IVC'nın klemplenmesi ciddi preload kaybı dolayısıyla hipotansiyona yol açar. Klemp tekniğinin optimizasyonu için volüm yüklenmeli, vazoaktif ajanlar uygulanmalı ve hipokalsemi düzeltilmelidir. Hasta IVC klempini tolere edemiyor ise ya piggy-back tekniği ya da veno-venöz bypass uygulanabilir ki her ikisi de hepatektomi sırasında preloadu daha iyi korur [13]. Kliniğimizin rutin cerrahi uygulaması piggy-back tekniğidir.

Geniş diseksiyona, kollateral sirkülasyona, portal hipertansiyona, geçirilmiş cerrahilere bağlı adezyonlara ve portal ven trombozuna bağlı kanama oluşur. Normal volüm durumunu korumaya uğraşırken dilüsyonel koagülopati ve trombositopeni oluşabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır [28,29].

OKT'da kanamayı tetikleyen durumlar olabilir. Kanama riski; hemodinamik ve mekanik faktörler (portal hipertansiyon gibi); endotelyal disfonksiyon (NO ve prostasiklinde artış); bakteriyel enfeksiyon (endotoksemi, trombositopeni, endojen heparin benzeri ajanlarda artış) ve renal yetmezlik varlığı (trombosit yapısında ve işlevinde anomaliler, azalmış adezyon ve agregasyon, anormal trombosit damar

duvarı etkileşimleri, aneminin derinleşmesi) gibi durumlarda artmaktadır [29]. TEG'de k ve MA (maksimum genlik); ROTEM'de CT (pıhtılaşma zamanı), CFT (pıhtı oluşum zamanı), MCF (maksimum pıhtı sertliği) ve ML (maksimum parçalanma) değerlerine göre fibrinojen konsantreleri verilmelidir. Aktif kanama/sızıntı varlığında FIBTEM'e göre MCF<10 mm olan ve fibrinojen >1,5 g/L olacak şekilde öncelikle fibrinojen konsantresi (25-50 mg/kg) yoksa kriyopresipitat (1-2 Ü/10 kg) ile replase edilmelidir [30].

Traneksamik asit: Traneksamik asit plazminojenin plazmine dönüşünü engelleyen sentetik bir lizin türevidir ve fibrin yıkımını engelleyen bir ilaçtır. Antifibrinolitikk etki gösterir ve bu etkisiyle plazminin fibrine bağlanmasını engeller ve fibrinin matriks yapısını korur. Fakat yeni pıhtı oluşmasına katkı sağlamaz ve sadece hiperfibrinoliz tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Ayrıca koagülasyon ve enflamasyon yolakları örtüştüğü için transeksamik asitin anti-enflamatuar etkisi de olabileceği düşünülmektedir. Önerilen traneksamik asit dozu; 20-25 mg/kg i.v. infüzyon (10 dakikada) ve gereğinde aynı dozun tekrarı ya da ilk doz sonrası 1-2 mg/kg/sa'ten sürekli i.v. infüzyona geçilmesidir [30].

Anhepatik Faz

Nativ karaciğerin çıkarılmasından greft organ anastomozlarının yapılmasına kadar olan vasküler klemp açılması ve reperfüzyonundan önceki süreci kapsar. Hastalar bu fazda, kaval klempaja sekonder olması nedeniyle IVC'dan venöz dönüşün kısmen veya tama-

Tablo 8. İntraoperatif dönemde anahtar noktalar [13].

Diseksiyon fazı	Anhepatik faz	Neohepatik faz
Anestezi indüksiyonu	SVB'ı 5 cmH_2O civarında tutmak için IV sıvılar	Reperfüzyon
İnvaziv monitör (Arter kateterizasyonu, PAK, PiCCO, ısıtıcı örtüler, sıvı ısıtıcılarının açılması, insizyon)	Hb>7 gr/dL korunur	SVR düşerken OAB>60 mmHg tutabilmek için IV 1-5 mg efedrin
IV antibiyotik ve PPI	Norepinefrin (veya vazopressin) OAB>60 mmHg ve KO>5 L/dk olacak şekilde korumak için	Eğer KH<60/dk ise IV 20-100 mcg Epinefrin boluslar
SVB'ın 5 cmH_2O'ya düşürülmesi, IV sıvı kısıtlaması	Baz açığını düzeltmek için bikarbonat infüzyonu	Övolemi SVB 5-10 cmH_2O
Norepinefrin (veya vazopressin)	Normokalemiyi sağlamak için IV kalsiyum klorid	KO>5 L/dk olarak koruyabilmek için dopamin (veya epinefrin)
OAB'ının >60 mmHg olacak şekilde korunması	INR ölçümü	Norepinefrin (veya vazopressin) OAB>60 mmHg tutmak için
Dopamin (veya epinefrin) KO>5 L/dk olacak şekilde		Eğer gerekiyor ise Metilen mavisi IV infüzyon
Hb>7 gr/dL tutmak, trombositleri >40.000 mm^3, MA (TEG)>45, fibrinojen >100 mg/dL		Hb>7 gr/dL, trombositler>40.000 mm^3, fibrinojen>100 mg/dL
Klemplemeden önce, mannitol 0.5 g/kg IV 1 saatin üzerinde		TEG'e göre kan ürünü
Klemplemeden hemen önce		Genel kriterlere göre postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilir
IV heparin 3-5000 U eğer TEG normal veya pıhtılaşma eğiliminde ise. IV sıvılarla, hipoalbuminemide %25 albumin ile SVB 8 cmH_2O'ya yükseltilir.		PACU veya YBÜ'de derlenme

PAK: Pulmoner arter kateteri, PiCCO: Pulse Contour Cardiac Output (Transpulmoner termodilüsyon), IV: İntravenöz, PPI: Proton pompa inhibitörü, SVB: Sistemik vasküler basınç, OAB: Ortalama arter basıncı, KO: Kardiyak Output, MA: Maximum amplitude TEG: Tromboelastogram, INR: Internationel Normalized Ratio, SVR: Sistemik vasküler rezistans, KH: Kalp Hızı, PACU: Post-op Anesthesia Care Unit (Ameliyat sonrası bakım ünitesi), YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 9. OKT cerrahi fazları ve bu fazlardaki yaygın anestezik problemler [13].

Faz	Cerrahi Değişkenler	Anestetik Problemler
Diseksiyon	Ters T veya genişletilmiş/bilateral subkostal insizyon Karaciğer ve porta hepatis civarındaki yapıların mobilizasyonu Hepatik arter ve safra kanalının ayrılması	Diseksiyon, varisler ve adezyonlardan kanama Hemoraji, varolan koagülopati nedeniyle şiddetlenebilir Assit dekompresyonu nedeniyle kardiyovasküler instabilite Düşük SVR nedeniyle oluşan hipotansiyon, merkez kompartmandan splanknik dolaşıma doğru olan yanlış akım dolayısıyla şiddetlenir Sıvı, kan ürünleri veya her ikisi ile aşırı tedavi, splanknik konjesyona ve şiddetli kanamaya neden olabilir
Anhepatik	Portal ven ve hepatik ven diseksiyonu Nativ karaciğerin çıkarılması İmplantasyon için IVC hazırlığı Yeni karaciğer yerleştirilir, kaval ve portal anastomozlar gerçekleştirilir	Pıhtılaşma faktörlerinin üretilmemesi, fibrinojen eksikliği ve kötüleşen koagülopati İlerleyici hipokalsemi Sitrat/laktat metabolizması olmaması, glukoneogenezde azalma, serum laktatında artış, Metabolik asidozun kötüleşmesi Cerrahi hemoraji
Neohepatik	Greft reperfüzyonu Hepatik arter anastomozu Biliyer rekonstrüksiyon Safra üretimi, iyi greft fonksiyonuna dair fikir verir Serum laktatında azalma, serum kalsiyumunun normalizasyonu, KVS instabilitesinin çözülmesi	Hipotansiyon ve SVR'de daha fazla düşme Reperfüzyonda akut preload artışı Reperfüzyonda ani K+ artışı Aritmi ve kardiyak arrest olasılığı

OKT: Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu, IVC: İnferior vena cava, SVR: Sistemik vasküler rezistans, KVS: Kardiyovasküler sistem

men bloke olmasıyla geçici ve göreceli hipovolemiktirler Vazopressörlerin (norepinefrin gibi) yardımıyla yeterli OAB'nı sağlarken sıvı kısıtlaması yapılması bu faz için en iyi çözümdür [13]. Trombosit ve koagülasyon faktörlerinin sentezleri azalmış ve tüketimi artmıştır. Endotelyal hücrelerden tPA salınımında artış ve hepatik klerens olmayışına bağlı hiperfibrinoliz ve kanama oluşur. Anhepatik faz süresi uzadıkça, özellikle asidoz, hipotermi ve elektrolit imbalansı varlığında koagülopati progresif olarak tabloyu kötüleştirebilir. Hepatektominin ardından, kaval (suprahepatik IVC ardından infrahepatik IVC) ve portal anastomozlar tamamlanır ve greftin reperfüzyonu için hazırlıklar yapılır [13,20].

Neohepatik Faz

IVC klempin açılmasıyla transplante edilen karaciğerin reperfüzyonu başlar. Obstrükte portal dolaşımdaki desatüre kan, inflamatuar mediatörler (IL-6 ve TNF α, potasyum, protonlar ve intrahepatik soğuk sıvı/içerik) ve değişen miktarda embolik materyal hızla hastanın dolaşımına geçer. Bu mediatörler, OAB, KH, SVR ve KO'da ani düşme ile hemodinamik instabilite-ye neden olur [13,45].

Reperfüzyonu takip eden ilk 5 dakikada OAB'da 1 dakikadan uzun, aralıksız devam eden % 30 düşme post reperfüzyon sendromu (PRS) olarak tanımlanır. Bu fazda hızlı potasyum artışı ve metabolik asidoz

yaygın olup ani kardiyak arreste neden olabileceğinden hemen tedavi edilmelidir. PRS riskini minimize etmek için alınması gereken önlemler [46,47].

i. Hipokalsemiyi düzeltmek için önleyici kalsiyum uygulanması,
ii. pH'ı düzeltmek için sodyum bikarbonat,
iii. Perfüzyonu daha iyi sağlamak için inotrop veya vazopressörler

Bu arada PRS oluşumu azaltmak için de, steroidler, N-asetilsistein, C vitamini, magnezyum sulfat ve pentoksifilin önerilmektedir [48]. Kliniklerin uygulamasına göre değişmekle beraber karaciğer reperfüzyonundan önce immünsupresyon amacıyla kliniğimizde bolus prednol (Metilprednisolon (10-15 mg/kg) uygulanmaktadır.

Uzamış PRS'de inotroplara ek olarak terlipressin, splanknik alanda vazokonstrüksiyon yaparak, portal basıncı ve vazoaktif ilaç kullanımını azaltarak kanama riskini azaltmaktadır [23,48].

Bu fazda karşımıza çıkabilecek bir başka önemli sorun vazoplejik sendromudur. Bu sendrom vasküler tonusun kaybıyla aşırı vazodilatasyona bağlı gelişen şok durumudur [49]. Patogenezinde, vasküler düz kaslarda K+-ATP kanallarının aktivasyonu, iNO sentazın aktivasyonu ile cGMP aktivasyonuna bağlı aşırı NO salınımı ve vasopressin hormonun yetmezliği yer almaktadır [50]. Tedavide amaç NO salınımını azaltmaya yönelik olup, volüm resusitasyonuyla (albumin, kristaloidler) beraber, inotroplar (norepinefrin, dopamine ve dobutamin) ve vazopresörler (vazopresin, terlipresin), metilen mavisi, hidroksikobalamin, vitamin

Tablo 10. OKT'de cerrahi fazlardaki koagülasyon değişiklikleri [28].

Faz	Artan kanama ile oluşan koagülasyon anaomalileri	Kanama için diğer risk faktörleri	TEG
Diseksiyon	Trombositopeni Trombosit fonksiyon bozuklukları Artmış NO ve prostosiklin Faktör II,V,VII,IX,X,XI seviyelerinde düşme Vitamin K eksikliği α-2 anti-plazmin, faktör XIII, trombin tarafından aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü seviyelerinde düşme	Cerrahi teknikte zorluk Portal hipertansiyon Kompresyon ve vasküler klemplemeye sekonder özofago-gastrik venöz distansiyon	Uzamış R (reaksiyon süresi) süresi Azalmış α açısı Azalmış MA (maksimum genlik) Yıkımda artış Uzamış R zamanı ve belirgin azalmış MA
Anhepatik	Artmış t-PA Disfibrinojenemi Koagülasyon faktör sentezinde azalma t-PA klerensinde azalma	45 dakikadan fazla sürmesi	Lizis Azalmış MA
Neohepatik	Heparin benzeri etki Donör karaciğerinin sinüzoidlerinde trombosit sıkışması Tüm koagülasyon faktörlerinin azalması PAI-I'de azalma Azalan antifbrinolitik faktörler Hiper fibrinoliz Hızlanmış t-PA salımı Trombositopeni (aktivasyonla dengelenir)	Asidoz Hipotermi	

Tablo 11. Klinik OKT protokolü.

Monitörizasyon
- EKG
- SpO_2
- İnvaziv kan basıncı-Radial ve femoral arter
- SVB
- PiCCO
- Isı probu
- Nazogastrik sonda-Feeding
- İdrar sonrası
- NMT

İndüksiyon
- Hazırlık aşamasında, hastaya göre değerlendirilir
- Etomidat, propofol
- Fentanil, remifentanil
- Sevofluran, desfluran
- Rokürronyum bromür
- Antibiyoterapi
- PPI

Anestezi İdamesi
- Sevofluran/Desfluran
- Remifentanil- 0,01-0,2 µg/kg/dk infüzyon
- Rokürronyum bromür- 0,3 mg/kg/saat infüzyon
- Norepinefrin- 0,01-0,1 µg/kg/dk
- Sıvı- Isolyte-S + %5 Albumin

Diseksiyon Faz
- Heparin- Erişkin 25 mg/kg, çocuk 0,3 mg/kg
- Anastomoz sıralaması- Hepatik ven/portal ven (burada xC kalkıyor) / Hepatik arter / Koledok
- Mannitol- 0,5 gr/kg

Anhepatik Faz
- Prednol (Metilprednisolon)- 10-15 mg/kg (alıcının anastomozları başlamadan) + PPI
- N-Asetilsistein (NAC)- 100 mg/kg (minimum 30 dakikada infüzyon)

Reperfüzyon Faz
- XC kalktıktan 1 saat sonra koagülasyon parametreleri ve tam kan sayımı (Hb, Hct) görülür.
- Arter anastomozu bitince
- C vit-Erişkin 500 mg, çocuk 1/4 ya da 1/5 doz
- Furosemid-Mannitolden 15 dk sonra idrar volumüne göre gerekirse
- Rokürronyum bromür infüzyonu durdurulur

Postoperatif Analjezi
- Erişkin- Morfin HKA (0,3 mg/saat infüzyon, 1 mg bolus dozu)
- Çocuk- Morfin HKA (0,1 mg/saat infüzyon, bolus verilmez)

Bazal ve her fazda olmak üzere gerekliliğe göre artan sayıda arteriyel kan gazı değerlendirmesi yapılır.

Bazal ve her fazda olmak üzere PiCCO ölçümü yapılır.

EKG: Elektrokardiyografi, SVB: Santral Venöz Basınç, PiCCO: Pulse contour cardiac output, NMT: Nöromüsküler monitorizasyon, PPI: Proton pompa inhibitörü, HKA: Hasta kontrollü analjezi

C ve tiamin gibi ajanlar kullanılabilir [48,49].

Bu fazda fazla sıvı resusitasyonu bu dönemde hipervolemi gelişmesine, buna bağlı olarak da kardiyopulmoner fonksiyonlarda bozulma ve greft karaciğerin konjesyonuna yol açabilir. Bunun sonucunda postoperative dönemde uzamış weaning ve pulmoner komplikasyonlara neden olabilir [13,51].

Reperfüzyonu takiben hepatik arter ve safra yolu anastomozu tamamlanır. Anastomozları takiben intraoperatif dopler USG ile hepatik ven/arter akımları ve dirençlerin durumu kontrol edilir ve cerrahiye devam edilir. OKT prosedürü dinamiktir, intraoperatif dönemde göz önünde bulundurulması gereken kilit noktalar Tablo 8'de ve her fazda görülebilen yaygın anestezik problemler farklı olup Tablo 9'da belirtilmiştir. OKT'da her fazda farklı nedenlere bağlı görülebilecek yaygın koagülasyon problemleri mevcuttur. Bu koagülasyon değişiklikleri ile ilgili ayrıntılar Tablo

Tablo 12. OKT sonrası komplikasyonlar [1].

OKT cerrahi komplikasyonları	OKT enfeksiyöz komplikasyonları
Vasküler komplikasyonlar Hepatik arter trombozu % 1-7 IVC anastomoz tıkanması % 1-6 Portal ven trombozu % 2-26	Transplant sonrası ilk ay Cerrahi ve postoperatif bakıma bağlı nazokomiyal enfeksiyonlar
Safra yolu komplikasyonları Safra kaçağı % 5 Kadaverik greft kullanılan hastalarda iskemik safra kanalı hasarı % 15-37 Safra anastomozu darlıkları % 4-9	Transplant sonrası 2-6 ay Fırsatçı enfeksiyonlar: Viral-CMV, HSV<EBV Mantar-Aspergillus, Kriptokokal Bakteriler-Nokardia, Listeria, Mikobakteri
Geç cerrahi komplikasyonlar İnsizyonel herni Kronik greft rejeksiyonu Kronik böbrek yetmezliği Rekürren karaciğer hastalığı ve siroz İmmünsüpresan ilişkili yan etkiler Abdominal kompartman sendromu	Transplanttan 6 ay sonrası Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar, streptokok pnömoni ve respiratuar virüsler gibi toplum kökenli enfeksiyonlar

OKT: Ortotopik karaciğer transplantsasyonu, IVC: İnferior vena cava, CMV: Sitomegalovirüs, HSV: Herpes Simpleks Virüsü, EBV: Epstein–Barr virüsü

10'da görülmektedir [8]. Kliniğimizde uygulamakta olduğumuz standart OKT anestezi protokolü Tablo 11'de özetlenmiştir.

Postoperatif Yönetim

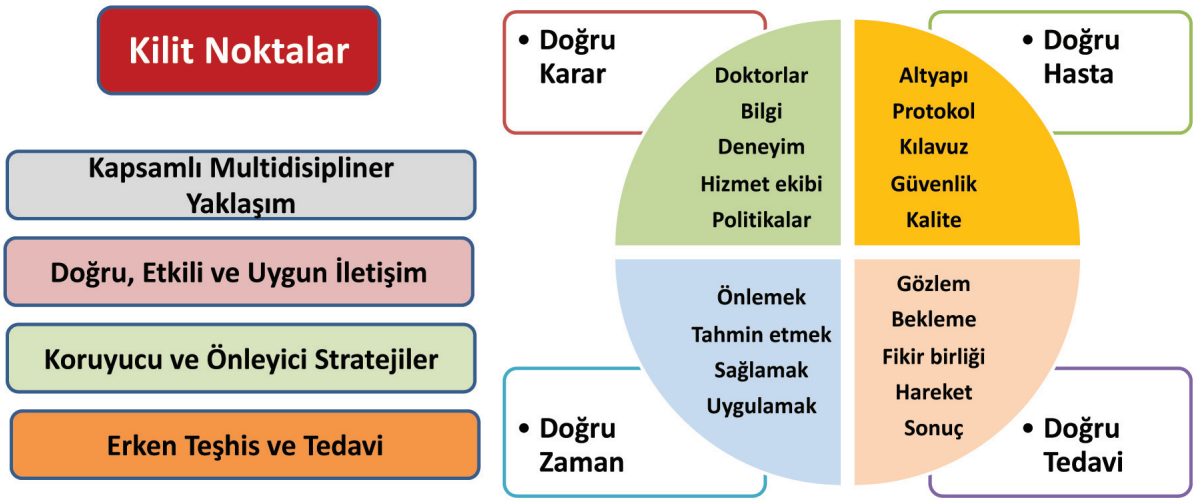
OKT geçiren hastalar hemodinamik ve uygun ekstübasyon kriterlerine göre uygun ameliyathanede ekstübe edilebilecekleri gibi, intraoperatif dönemde yaşanan sorunlara bağlı olarak gerektiğinde YBÜ'de ekstübe edilebilir. YBÜ'de odaklanılması gereken konular: postoperatif hemodinamik optimizasyon ve stabilizasyon, sıvı yönetimi, greft rejeksiyonunun yönetimi, enfeksiyon proflaksisi, kalsinörin inhibitörlerinin uygulanması, hipoterminin, elektrolit bozukluklarının, koagülopatinin takibi ve düzeltilmesi, henüz mekanik ventilatörden (MV) ayrılmamış hastada erken weaning ve renal fonksiyonun korunmasıdır. Sıvı kısıtlayıcı yaklaşım ile erken ekstübasyon birlikteliğinin, hepatik fonksiyonda hızlı iyileşme sağlayabileceği bildirilmiştir [51-53]. Erken ekstübasyon ayrıca postoperatif kognitif disfonksiyonu (POCD) azaltabileceği için önemlidir, çünkü POCD major cerrahinin ilk yılı için artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [54]. Postoperatif dönemde karaciğerin vasküler durumu mutlaka dopler USG ile kontrol edilmelidir. Enteral nütrisyon, cerrahi ekiple birlikte değerlendirilerek olabildiğince erken başlanmalıdır.

Artmış metabolizmaya bağlı vücut sıcaklığında yükselme, artmış glukoneogeneze bağlı hiperglisemi, koagülopatinin normalleşmesi, safra oluşumu, asidozun düzelmesi ve laktat seviyesinde düzelme, iyileşen greft fonksiyonunun erken bulgularıdır [13,20].

Postoperatif Komplikasyonlar

Erken postoperatif dönem gelişebilecek komplikasyonların erken farkedilmesi ve tedavi edilebilmesi açısından çok önemlidir. Bu komplikasyonların hızlı tedavisi, mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlar.

Karaciğer greft fonksiyonu yakın takibi önemlidir. Hepatik arter trombozu ve kanama gibi erken postoperatif komplikasyonlar acil cerrahi müdahale gerektirebilirler. Kritik hastalar, postoperatif uzun yoğun bakım desteği gerektirirler [15]. Alıcıya göre büyük organ transplantasyonu veya doku ödemi, cerrahi yaranın primer kapanmasına engel olabilir. Bu hastalarda olası abdominal kompartman sendromu riskine karşı abdomen kapanması birkaç gün ertelenebilir [20]. Donör ve alıcı arasında boyut uyumu önemli bir değerlendirme konusu olup büyük greft, donörü riske ederken; küçük greft alıcıda greft yetmezliği veya small for size sendromu (SFSS) oluşturarak risk yaratabilir [1,2,13,15,20].



Resim 5. Perioperatif OKT'da anahtar noktalar.

Bu cerrahi komlikasyonlara ek olarak çok çeşitli enfeksiyöz komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır ve bu komplikasyonlar Tablo 12'de özetlenmiştir [52].

Ağrı

Enhanced recovery after surgery (ERAS) protokollerinde rejyonel anestetik teknikler yaygın olmasına rağmen; OKT hastalarındaki perioperatif koagülopatiler nöroaksiyel tekniklerin uygulamasını zorlaştırmaktadır. Cerrahi insizyondan önce subkostal transvers abdominal plane (TAP) blok uygulanan hastaların postoperatif analjezik madde tüketiminde anlamlı düşüş oluşturduğu gösterilmiştir. Multimodal anestezi, hasta kontrollü analjezi ve anksiyolitiklerin kullanımı uygundur [53]. ERAS protokolünde ketamin, klonidin, tylenol, NSAID gibi analjezik seçenekler kullanılarak fazla opioid terapisinden kaçınıp, bu ilaçların yan etkilerini azaltmaya çalışılmalıdır [52].

SONUÇ

SDKH'da altın standart tedavi OKT'dir. Sirotik hasta patofizyolojisinin iyi anlaşılması doğru kararların alınmasında önemlidir. Bu hastalarda peroperatif dönemde multidisipliner yaklaşım ve optimizasyon şarttır. Anestezi yönetiminde hızlı dalgalanan fizyolojiye, hemodinamiye, metabolik ve koagülasyon durumuna odaklanılmalıdır. OKT'da multisistemik yaklaşım, hastayı iyi yönetme becerisi, hızlı, etkili ve doğru iletişim, koruyucu ve önleyici stratejilerin uygulanması en önemli basamaklardır (Resim 5).

KAYNAKLAR

1. Burra P, Burroughs A, Graziadei I. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433-85. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006
2. Linecker M, Krones T, Berg T. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy - A search for the upper limits. J Hepatol. 2018;68(4):798-813. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.008
3. Liver Donor Criteria. Beth Israel Deaconess Medical Center. Harvard Medical School Teaching Hospital. https://www.bidmc.org. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.01.009
4. Choi SS, Kim SH, Kim YK. Fluid management in living donor hepatectomy: Recent issues and perspectives. World J Gastroenterol. 2015;21(45):12757-66. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12757
5. Kim SH, Kim YK, Lee SD, Lee EC, Park SJ. The Impact of a Surgical Protocol for Enhanced Recovery on Living Donor Right Hepatectomy Medicine (Baltimore). 2016; 95(14):e3227. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003227
6. Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: A world-wide survey. Liver Transpl. 2013;19(5):499-506. https://doi.org/10.1002/lt.23575
7. Gupte A, Shukla A. Liver transplantation-what the physician should know? Journal of Association of Physicians of India Published online 2016;64(12):60-9.
8. Kashimutt S, Kotzé A. Anaesthesia for liver transplantation. BJA Education 2017;17(1):35-40. https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw031
9. Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation.

Semin in Cardiothorac Vasc Anesth. 2013;17(3):180-94.
https://doi.org/10.1177/1089253213481115
10. Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. Ann Gastroenterol. 2015;28(1):31-40.
11. Siniscalchi A, Aurini L, Spedicato S, vd. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: Predictive factors and outcome following liver transplantation. Minerva Anestesiol. 2013;79(1):15-23.
12. Snipelisky DF, McRee C, Seeger K, Levy M, Shapiro BP. Coronary interventions before liver transplantation might not avert postoperative cardiovascular events. Tex Heart Inst J 2015;42(5):438-42.
https://doi.org/10.14503/THIJ-14-4738
13. Deshpande R, Chadha RM, Doane MA, Poon C. Anaesthesia for Orthotopic Liver Transplantation. Anaesthesia Tutorial of the Week 2018;377:1-7.
14. Moezi L, Gaskari SA, Lee SS. Endocannabinoids and Liver Disease. Endocannabinoids as mediators of vascular and cardiac abnormalities in cirrhosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;295(4):G649-53.
https://doi.org/10.1152/ajpgi.90352.2008
15. Wray CL. Advances in the anesthetic management of solid organ transplantation. Adv Anesth. 2017;35(1):95-117.
https://doi.org/10.1016/j.aan.2017.07.005
16. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. Clin in Liver Dis. 2014;18(2):407-20.
https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.01.003
17. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2016;37:67-119.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317
18. Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. Clin Liver Dis 2014;23(4):683-711.
https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.01.004
19. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, vd. Hepatorenal syndrome: The 8 thinternational consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2012;16(1):R23.
https://doi.org/10.1186/cc11188
20. Adelmann D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for Liver Transplantation. Anesthesiol Clin 2017;35(3):491-508.
https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.04.006
21. Hernández-Gea V, Berbel C, Baiges A, García-Pagán JC. Acute variceal bleeding: risk stratification and management (including TIPS). Hepatol Int 2018;12:81-90.
https://doi.org/10.1007/s12072-017-9804-3
22. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. Curr Opin in Anaesthesiol. 2012;25(3):340-7.
https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283532b02
23. Fayed N, Refaat EK, Yassein TE, Alwaraqy M. Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation. J Crit Care 2013;28(5):775-82.
https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.02.016
24. Cordoba J. Hepatic Encephalopathy: From the Pathogenesis to the New Treatments. ISRN Hepatol 2014;2014:1-16.
https://doi.org/10.1155/2014/236268
25. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: Current status and future directions. Gut Liver 2016;10(4):509-19.
https://doi.org/10.5009/gnl15419
26. Schaden E, Saner FH, Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction. Curr Opin Crit Care 2013;19(2):142-8.
https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32835ebb52
27. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. N Engl J Med. 2011;365(2):147-56.
https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170
28. Clevenger B, Mallett V S. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6146-58.
https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6146
29. Verbeek TA, Stine JG, Saner FH, Bezinover D. Hypercoagulability in end-stage liver disease: Review of epidemiology, etiology, and management. Transplant Direct 2018;4(11):e403.
https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000843
30. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2017;34:332-95.
https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630
31. Droc G, Jipa L. Anesthesia for Liver Transplantation. Anesthesia for Liver Transplantation, 2018;11. chapter:209-227.
https://doi.org/10.5772/intechopen.75167
32. Waldron NH, Miller TE, Gan TJ. Perioperative goal-directed therapy. Journal of Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(6):1635-41.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.07.008
33. Ferrario M, Pala S, Aletti F. Fluid responsiveness in liver surgery: comparisons of different indices and approaches. Journal of Computational Surgery 2014;1:6.
https://doi.org/10.1186/2194-3990-1-6
34. McDermid RC. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. World J Crit Care Med. 2014;3(1):24-33.
https://doi.org/10.5492/wjccm.v3.i1.24
35. Sterns RH, Hix JK, Silver SM. Management of hyponatremia in the ICU. Chest. 2013;144(2):672-9.
https://doi.org/10.1378/chest.12-2600
36. Mahmoud AAA, El-Shaarawy AM, Mansour MA, Abdelhaq MM, Maher MA, Kamal AM. Perioperative calcium, magnesium, and phosphorus levels in live donors for liver transplant. Exp Clin Transplant. 2015;13(6):550-5.
https://doi.org/10.6002/ect.2015.0062
37. Cruz RJ, Dew MA, Myaskovsky L. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. Transplantation 2013;95(4):617-22.
https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827a0f27
38. Rudnick MR, De Marchi L, Plotkin JS. Hemodynamic monitoring during liver transplantation: A state of the art review. World J Hepatol. 2015;7(10):1302-11.
https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1302q
39. Della Rocca G, Chiarandin P. Hemodynamic Monitoring During Liver Transplantation. Internatıonal Anesthesıology Clinics 2017;55(2):121-34.

https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000144
40. Feltracco P, Biancofiore G, Ori C, Saner FH, Della Rocca G. Limits and pitfalls of haemodynamic monitoring systems in liver transplantation surgery. Minerva Anestesiol 2012;78(12):1372-84.
41. Arnal D, Garutti I, Perez-Peña J, Olmedilla L, Tzenkov IG. Radial to femoral arterial blood pressure differences during liver trasplantation. Anaesthesia 2005;60(8): 766-71.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04257.x
42. Soong W, Sherwani SS, Ault ML, Baudo AM, Herborn JC, De Wolf AM. United States practice patterns in the use of transesophageal echocardiography during adult liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anest. 2014;28(3):635-9.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.10.011
43. Robertson AC, Eagle SS. Transesophageal echocardiography during orthotopic liver transplantation: maximizing information without the distraction. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(1):141-54.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.11.016
44. Ferrarese A, Zanetto A, Becchetti C. Management of bacterial infection in the liver transplant candidate. World J Hepatol. 2018;10(2):222-30.
https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.222
45. Rampes S, Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. The Journal of Biomedical Research 2019; 33(4):221-34.
https://doi.org/10.7555/JBR.32.20180087
46. Sung-Moon Jeong. Postreperfusion syndrome during liver transplantation. Korean J Anesthesiol. 2015;68(6): 527-39.
https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.6.527
47. Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA. Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014;28(4):994-1002.
https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.02.017
48. Vater Y, Levy A, Martay K, Hunter C, Weinbroum AA. Adjuvant drugs for end-stage liver failure and transplantation. Med Sci Monit 2004;10(4):RA77-88.
49. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. Crit Care 2020;24(1):36.
https://doi.org/10.1186/s13054-020-2743-8
50. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: The past, the present, and the future. Critical Care. 2018;22(1):52.
https://doi.org/10.1186/s13054-018-1967-3
51. Craig EV, Heller MT. Complications of liver transplant. Abdominal Radiology 2021;46:43-67.
https://doi.org/10.1007/s00261-019-02340-5
52. Melloul E, Hübner M, Scott M. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J Surg. 2016;40(10):2425-40.
https://doi.org/10.1007/s00268-016-3700-1
53. Brustia R, Monsel A, Conti F. Enhanced Recovery in Liver Transplantation: A Feasibility Study. World J Surg. 2019;43(1):230-41.
https://doi.org/10.1007/s00268-018-4747-y
54. Aceto P, Perilli V, Lai C, Ciocchetti P, Vitale F, Sollazzi L. Postoperative cognitive dysfunction after liver transplantation. Gen Hosp Psychiatry. 2015;37(2):109-15.
https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.12.001