

T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNDA BIS KULLANILARAK FAZLARA
GÖRE ANESTEZİK AJAN İHTİYACININ BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ ŞENER

ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. HÜSEYİN İLKSEN TOPRAK

MALATYA- 2010

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	III
Tablolar ve Grafikler Dizini	IV
1- Giriş ve Amaç	1
2- Genel Bilgiler	2
2.1. Anatomi	2
2.2. Karaciğerin fonksiyonları	2
2.3. Karaciğer yetmezliğinin fizyopatolojik belirtileri	4
2.3.1. Gastrointestinal belirtiler	4
2.3.2. Hematolojik belirtiler	4
2.3.3. Dolaşım sistemi belirtileri	5
2.3.4. Solunum sistemi belirtileri	5
2.3.5. Renal belirtiler ve sıvı dengesi	5
2.3.6. Hepatik ensefalopati	7
2.4. Karaciğer hastalığına sahip hastaların risk sınıflaması	8
2.4.1. Modifiye Child- Pugh skorlaması	8
2.4.2. MELD (The model for end stage liver disease)	9
2.5. Karaciğer transplantasyonu	9
2.5.1. Karaciğer nakli endikasyon ve kontrendikasyonları	12
2.5.2. Karaciğer naklinde cerrahi evreler ve oluşan değişiklikler	12
2.5.3. Karaciğer naklinde anestezi yaklaşımına ait özellikler	14
2.5.4. Karaciğer naklinde fast track uygulamalar	14
2.5.5. Karaciğer transplantasyonu komplikasyonları	15

2.6. Minimum alveoler konsantasyon	15
2.6.1. Yaşın MAK üzerine etkisi	17
2.7. İzofluran	18
2.7.1. Fiziksel özellikleri	18
2.7.2. Farmakodinamik özellikleri	18
2.7.2.1. Santral sinir sistemine etkileri	18
2.7.2.2. Solunum sistemine etkileri	19
2.7.2.3. Kardiyovasküler sisteme etkileri	20
2.7.2.4. Hepatik ve renal dolaşıma etkileri	21
2.7.2.5. Nöromusküler sisteme etkileri	22
2.7.3. Metabolizma ve toksisite	22
2.8. Anestezi derinliğinin değerlendirilmesi	22
2.8.1. Bispektral index Monitorizasyonu	22
3- Gereç ve Yöntem	25
4- Bulgular	27
5- Tartışma	31
6- Sonuç	34
7- Özet	35
8- Summary	37
9- Kaynaklar	39

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BIS	: Bispektral İndeks
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CO	: Kardiyak Output
EEG	: Elaktroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ER	: Endoplazmik retikulum
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
IgA	: İmmungloblün A
KABG	: Koroner Arter By-pass Greftleme
KC	: Karaciğer
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MELD	: The Model for End Stage Liver Disease
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NO	: Nitrik oksit
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PVR	: Pumoner Vasküler Rezistans
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVO	: Serebrovasküler oklüzyon
SVR	: Sistemik vasküler rezistans
TİA	: Geçici İskemik Atak
V _M	: Dakika Volümü
V _T	: Tidal Volüm

TABLolar ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1: Hepatik ensefalopatinin derecelendirilmesi	7
Tablo 2: Modifiye Child-Pugh Skorlaması	9
Tablo 3: Karaciğer transplantasyonunda preoperatif değerlendirme kriterleri	11
Tablo 4: İnhaler anesteziğin MAK değerleri	16
Tablo 5: MAK'ı değiştiren faktörler	17
Tablo 6: Hastaların demografik ve operatif verileri	30
Tablo 7: Hastaların fazlara göre intraoperatif verileri	30
Grafik 1: Fazlara göre BIS değerleri	28
Grafik 2: Fazlara göre ETiso değerleri	28
Grafik 3: Fazlara göre vücut ısı değerlere	29
Şekil 1: İzofluranın yapısal formülü	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer (KC) nakli son dönem karaciğer yetersizliğinin ve bazı akut karaciğer yetersizliği olgularının tedavisinde seçilen yöntem olmuştur. İlk başarılı ortotopik KC nakli 1963'de Starzl tarafından gerçekleştirilmiştir. O zamandan bu yana cerrahi, anestezi ve immunolojideki gelişmeler greft yaşam süresinin uzaması sonucunu doğurmuş ve ortalama bir yıllık sağkalım %80'in üzerine çıkmıştır (1). Hepatik cerrahinin tipine göre anestezi ihtiyacı değişir. Wang ve ark'nın 2008'de yaptıkları bir çalışmaya göre son dönem KC hastalığı nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda izofluran tüketiminin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir.

Operasyon süresince anestezi derinliğinin izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılabilen en objektif değerlendirme yöntemi elektroensefalografi (EEG) parametreleridir. Bispektral indeks (BIS) anestezi ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Anestezi esnasında BIS ile olguların monitörizasyonu, anestezi ajan kullanımını azaltır (2). Yaptığımız çalışmada son dönem karaciğer hastalığına sahip karaciğer transplantasyonu yapılacak 50 hastaya, BIS monitörizasyonu eşliğinde intraoperatif izofluran ihtiyacının fazlara göre değişip değişmediğini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Karaciğer (KC) sağ üst kadranda diafragmanın hemen altında bulunan oldukça vasküler bir parankime sahip büyük bir organdır. Ağırlığı vücut ağırlığının yaklaşık %2'si kadar olup, 1500 gramdır. Vücuttaki toplam kanın % 10 - 15 'i KC'de bulunmaktadır ve yaklaşık olarak 100 g KC dokusu 25 - 300 ml kan içerir.

Toplam hepatik kan akımı kardiyak debinin yaklaşık % 25'ine denk gelen 1200 - 1400 ml/dakikadır (100 ml/dak/100 gr). Toplam hepatik kan akımı iki kaynaktan oluşur: hepatik arter ve portal ven.

Arteriyel Kan: Çölyak trunkustan çıkan hepatik arter, karaciğer kan akımının sadece % 25-30 kadarını sağlarken oksijen desteğinin % 45-50'si bu arterden sağlanmaktadır.

Portal Dolaşım: Portal ven karaciğer kan akımının % 70-75'ini ve oksijen desteğinin % 50-55'ini sağlar. Portal ven, mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, pankreas ve dalağın venöz kanını drene eden süperior ve inferior mezenterik venler ile splenik ven tarafından oluşturulmaktadır.

2.2. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer yaşam için elzem bir organdır. Çünkü sindirim sistemi ile venöz drenaj arasında bir köprü görevi yapmaktadır (3). Karaciğerin başlıca fonksiyonları şunlardır:

1- Metabolik yolda üretilen atıkların detoksifikasyonu (örnek olarak; aminoasitlerin deaminasyonu sonucu üre oluşumu). Çeşitli ilaçlar ve zararlı maddeleri detoksifiye ve inaktive eder (4-6).

2 – Dalak ile birlikte, hasarlı eritrositlerin kandan uzaklaştırılması.

3 - Safra sentezi ve sekresyonu: Safranın % 90'ını safra tuzları oluşturur. Safra tuzları ile beraber safra içerisinde su, elektrolitler (Na, K, Cl, Mg) (3), fosfolipitler, kolesterol, lesitin ve bilirubin de bulunur. Safra asitleri sindirim sisteminde lipidlerin emülsiyon haline getirilmesinde önemli bir fonksiyon görerek bunların lipaz ile sindirilmesini ve ardından emilmesini sağlar (4). Erişkin bir insan karaciğeri günde ortalama bir litre safra üretir. Safra akışı bazı hormonlar tarafından düzenlenir (sekretin, kolesistokinin, gastrin gibi) (5).

4 - Büyük bir bölümü hemoglobinin parçalanması sonucu meydana gelen bilirubin, mononükleer fagosit sisteminde oluşur ve hepatositlere taşınır. Hepatositlerin düz endoplazmik retikulumda (ER), hidrofobik bilirubin, glukronik asitle konjuge edilir ve suda çözünebilir bilirubin glukuronid oluşur. Daha ileri aşamada bilirubin glukuronid safra kanalikülleri içine salgılanır (6)

5 - Albumin ve pıhtılaşma faktörleri gibi plazma proteinlerinin sentezi. Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X, fibrinojen, trombin ile plazma proteini olan albümin sentezlenir (7).

6 - Plazma lipoproteinlerinin sentezi (5).

7 - Metabolik fonksiyonu. Glikojen sentezi, glukoneogenesis, glikojen, lipid ve bazı vitaminlerin depolanması. Kandan glikozu alıp, polimerize ederek glikojene çevirir. Lipid ve aminoasitlerden glikoz üretir. Aminoasitleri deamine ederek üre oluşturur ve kan yoluyla böbreklere gönderir.

8 - Birçok ilaç ve toksinin detoksifikasyonu (örn. alkolün detoksifikasyonu) (8). Çeşitli ilaçlar ve maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla inaktive edilir.

9 - Metabolit birikimi. Lipitler ve karbonhidratlar, karaciğerde trigliseritler ve glikojen şeklinde depolanır. Metabolitleri depolama kapasitesi, vücudun öğünler arasındaki enerji gereksinimini karşıladığı için önemlidir. Karaciğer vitaminler (özellikle A vitamini) için de en büyük depo yeridir (5, 6).

10 - Hepatositlerin sekretuar komponent olan immünglobülin moleküllerini sürekli olarak sentezler ve kendi hücre membranlarındaki sinüzoidal alanlara salgırlar. IgA reseptör bağımlı endositozla kandan alınır, hepatositler tarafından safra kesesi

kanaliküline transfer edilir ve gastrointestinal lümeneye salınır. Böylece bakteriyel floraya karşı savunma sağlanır (7, 9).

2.3. Karaciğer Yetmezliğinin Fizyopatolojik Belirtileri

2.3.1. Gastrointestinal Belirtiler

Portal hipertansiyon (>10 mmHg) genişlemiş porto-sistemik venöz kollateral kanalların gelişmesine neden olur. Genellikle dört ana kollateral bölgesi gözlenir: Gastroözofageal, hemoroidal, periumblikal, retroperitoneal bölgeler. Preoperatif dönemde genellikle portal hipertansiyon karın duvarı venlerinin dilatasyonu (caput medusa) ile belirir. Sirozu olan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni gastroözofageal varislerin neden olduğu masif kanamalardır. Akut kan kaybının etkilerine ek olarak artmış azot yükü (kanın barsakta yıkımı ile) hepatik ensefalopatiyi tetikleyebilir. Endoskopi değerli bir tanı ve tedavi yöntemidir. Kanama yerinin bulunması hayati önem taşır, çünkü tedavisi peptik ülser veya gastrit gibi diğer kanama sebeplerinden tamamen farklıdır (10).

2.3.2. Hematolojik Belirtiler

Anemi, trombositopeni ve daha nadir olarak lökopeni görülebilir. Aneminin sebebi genellikle multifaktöryeldir ve kan kaybı, artmış eritrosit yıkımı, kemik iliği depresyonu ve beslenme yetersizliklerini içerir. Trombositopeni ve lökopeniden büyük oranda konjestif splenomegali (portal hipertansiyondan dolayı) sorumludur. Karaciğerde sentezleri azaldığı için koagülasyon faktör eksiklikleri gelişebilir. Fibrinolitik sistem aktivatörlerinin klirensinin azalmasına sekonder olarak artan fibrinolizis de koagülopatiye katkıda bulunabilir (10).

Preoperatif kan transfüzyonu gereksinimi artan nitrojen yükü nedeni ile iyi değerlendirilmelidir. Fazla kan transfüzyonu sonucu gelişen protein yıkımı ensefalopatiyi presipite edebilir. Koagülopati cerrahi öncesi düzeltilmelidir. Taze donmuş plazma ve kriyopresipitat gibi uygun kan ürünleri verilerek pıhtılaşma faktörleri replase edilmelidir. Trombosit sayımı 100.000 /mL' den az ise cerrahi öncesi trombosit transfüzyonunun yapılması düşünülmelidir (10).

2.3.3 Dolaşım Sistemi Belirtileri

Siroz tipik olarak hiperdinamik sirkülatuar durum ile karakterizedir. Kardiyak debi genellikle artmıştır ve yaygın periferik vazodilatasyon mevcuttur. Hem pulmoner hem de sistemik dolaşımında arteriyovenöz şantlar meydana gelebilir. Anemiden dolayı azalmış kan viskozitesi ile birlikte arteriovenöz şantlaşma kısmen de olsa artmış kardiyak debiden sorumludur. Alkolik kardiyomyopatinin de eşlik ettiği hastalarda kolaylıkla konjestif kalp yetmezliği gelişir (10).

2.3.4. Solunum Sistemi Belirtileri

Solunum mekaniğinde olduğu gibi pulmoner gaz değişiminde de bozukluklar vardır. Hiperventilasyon sıktır ve primer respiratuar alkalozla sonuçlanır. Hipoksemi genellikle mevcuttur ve sağ-sol şanta (kardiyak outputun % 40' dan fazlası) bağlıdır. Şant hem arteriyovenöz komünikasyonun (mutlak), hem de ventilasyon/perfüzyon uygunsuzluğunun (relatif) artışına bağlıdır. Asit nedeni ile diyafragmın yükselmesi akciğer volümlerini, özellikle fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır ve atelektaziye zemin hazırlar. Bunun ötesinde büyük miktarlardaki asit restriktif ventilatuar bozukluğa neden olur, bu da solunum işini arttırır.

Preoperatif dönemde akciğer filmi ve arteriyal kan gazı ölçümlerinin gözden geçirilmesi faydalıdır. Çünkü atelektazi ve hipoksemi sıklıkla klinik incelemede ipucu vermeyebilir. Masif asiti ve akciğere basısı olan hastalar için parasentez düşünülmelidir. Ancak çok fazla sıvının çekilmesi sirkülatuar kollapsa neden olabileceği için dikkatli yapılmalıdır (10).

2.3.5. Renal Belirtiler ve Sıvı Dengesi

Sıvı ve elektrolit dengesi bozuklukları, asit, ödem, elektrolit değişiklikleri veya hepatorenal sendrom olarak bulgu verir. Asit oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen önemli mekanizmalar şunlardır:

- Hidrostatik basıncı arttıran ve barsaklardan sıvı transüstasyonuna neden olan portal hipertansiyon,
- Plazma onkotik basıncı azaltan ve sıvı transüstasyonuna neden olan hipoalbuminemi,

- Karaciğerdeki lenfatik kanalların distorsiyonu ve obstrüksiyonuna sekonder olarak karaciğer serozal yüzeyinden proteinden zengin lenfatik sıvının sızması
- Renal sodyum retansiyonu (ve sıklıkla su).

Hem yetersiz dolun (underfilling) hem de aşırı akım (overflow) teorileri sodyum retansiyonunu açıklamak için geliştirilmiştir. ‘Underfilling’ teorisine göre, asiti olan sirotik hastalarda ölçülebilir total ekstrasellüler sıvı ve plazma hacimleri artmış olsa da, “efektif plazma hacmi” azalmıştır. Sodyum retansiyonu da relatif hipovolemi ve sekonder hiperaldosteronizme bağlı gelişir. Ölçülen ve efektif plazma hacimleri arasında görülen uygunsuzluk, splanknik kan hacmindeki artışla açıklanabilir. “Overflow” teorisine göre; primer bozukluk böbreklerde sodyum retansiyonu olmasıdır ve asit, genişlemiş plazma hacmine sekonder transüstasyonu temsil eder. Asiti olan hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyeleri artmıştır ve bunun artmış sempatik deşarja bağlı olduğu düşünülür. Renin ve anjiyotensin II seviyelerinin artmasına ek olarak, hastalar dolaşımdaki atriyal natriüretik peptide karşı duyarsızlık gösterir.

Rol alan mekanizmalardan bağımsız olarak sirozu ve asiti olan hastalarda renal perfüzyon azalmış, intrarenal hemodinami değişmiş, proksimal ve distal sodyum reabsorbsiyonu artmıştır ve genellikle serbest su klirensi bozulmuştur. Hiponatremi ve hipokalemi sıktır. Hiponatremi dilüsyonel iken, hipokalemi idrarda aşırı potasyum kaybına bağlıdır (sekonder hiperaldosteronizm veya diüretiklerden kaynaklanır). Bu anormalliklerin en ciddi tablosu hepatorenal sendrom gelişimi ile ortaya çıkar.

Hepatorenal sendrom; sirozu olan hastalarda genellikle gastrointestinal kanama, agresif diürez, sepsis veya büyük cerrahi girişimleri takiben görülen fonksiyonel bir renal hasardır. Sodyum retansiyonu, azotemi, dirençli asit ve ilerleyici oligüri ile karakterize, mortalite oranı yüksek olan bir durumdur. Tedavisi destekleyicidir ve genellikle karaciğer nakli yapılmadığı takdirde başarısızdır.

İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda perioperatif sıvı replasmanına dikkat edilmesi kritik bir noktadır. Perioperatif dönemde renal fonksiyonun korunması önemlidir. Preoperatif dönemde aşırı diürez yapılmasından kaçınılmalıdır ve akut intravasküler sıvı kayıpları kolloid infüzyonları ile karşılanmalıdır. Renal yetmezliğin önlenmesinde profilaktik olarak perioperatif mannitol infüzyonu verilebilir, ancak etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (10).

2.3.6 Hepatik Ensefalopati

Klinik olarak tanınabilen hepatik ensefalopati, son dönem karaciğer yetmezliği hastalarının üçte birinde görülmektedir (11). Başlatıcı bir olayın sonucu olarak mental durumdaki değişikliklerle ortaya çıkar. Uyku bozuklukları için verilen benzodiazepinler önemli bir başlatıcı etkidir. Nadiren de olsa hastalar herhangi bir başlatıcı etken olmadan da hepatik ensefalopati kliniği ile gelebilirler. Söz konusu klinik prezantasyon spontan olarak gelişmiş yeni bir portosistemik şanttan veya şiddetli parankimal yetmezlikten kaynaklanabilir. Bazı araştırmalar nörolojik olarak sağlam görünen hastaların % 30 - 70'inde nörofizyolojik testler ile tanımlanabilen hafif düzeyde mental fonksiyon bozukluğu olduğundan söz etmektedir (Minimal hepatik ensefalopati) (12, 13).

Hepatik ensefalopatinin ayırıcı tanısında; kafa içi yer kaplayan lezyonlar, vasküler olaylar (SVO, TIA), diğer metabolik bozukluklar ve enfeksiyon hastalıkları düşünülmelidir.

Tablo 1. Hepatik ensefalopatinin derecelendirilmesi (14).

Derece	Bilinç	Kognisyon	Belirtiler	EG
0	N	N	Yok	N
Subklinik	N	N	Psikometrik testler anormal	N
1	Huzursuz	Unutkan, konfüze, ajite	Tremor, ataksi, koordinasyon ve el yazısında bozulma	Anormal
2	Letarjik	Uygun olmayan davranış	Asteriksis, disartri, ataksi, hiporefleksi	Normal
3	Somnolans	Disoryantasyon, saldırgan	Asteriksis, hiperrefleksi, kas rijiditesi, babinski işareti	Normal
4	Koma	-	Deserebre	Normal

Kan amonyak düzeyi karaciğer hastalıklarında geniş bir dağılım gösterir ve hepatik ensefalopatinin düzeyi hakkında iyi bir gösterge değildir. Bu sınırlamalara rağmen mental değişikliklerin hepatik ensefalopati sonucu ortaya çıktığından emin

olunamadığında kan amonyak seviyeleri sıklıkla yardımcıdır. Amonyak seviyelerindeki değişiklikler tedavinin takibinde bir belirteç olarak kullanılmamalıdır. Tedavinin takibinde mental durumdaki değişiklikler ana belirteçtir.

Mental durumda herhangi bir kötüleşme tanımlanır tanımlanmaz derhal başlatıcı olması muhtemel etkenler araştırılmalıdır. Bu etkenler:

1. Renal ve elektrolit bozuklukları, özellikle üremi, hipokalemi ve dehidratasyon
2. Gastrointestinal kanama (bağırsakta nitrojen artışı)
3. İnfeksiyon, özellikle asitten kaynaklanan spontan bakteriyel peritonit açısından değerlendirilmelidir.
4. Konstipasyon
5. Benzodiyazepin, narkotik veya diğer sedatiflerin kullanımı (Bu maddelerin varlığını dışlayabilmek için bazen idrar analizi yapmak gerekebilir.)
6. Diyetle aşırı protein alımı
7. KC fonksiyonlarının daha da kötüleşmesi (portal ven trombozu gibi)
8. İlaçların yetersiz kalması, özellikle laktüloz veya laktitolün

Hepatik ensefalopati gelişmesi kötü prognoz belirteçidir. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre bir ve üç yıllık sağ kalım yaklaşık olarak %42 ve %23 bulunmuştur (15).

2.4. Karaciğer Hastalığına Sahip Hastaların Risk Sınıflaması

2.4.1. Modifiye Child-Pugh Skorlaması

İlk olarak 1960'lı yıllarda Child ve Turcotte, KC hastalığı olan olgularda mortalite ve morbidite üzerine etkisi olan beş parametre belirlemiştir: Asit, bilirubin düzeyi, albümin düzeyi, beslenme durumu ve ensefalopati. Yaklaşık 10 yıl sonra Pugh protrombin zamanını eklemiş ve sayısal değerler oluşturarak toplam skoru sınıflamıştır. Her bir parametre hafif (1 puan), orta (2 puan) ve şiddetli (3 puan) olarak derecelendirilir. Toplam puana göre hastalar A (5-6 puan), B (7-9) ve C (10 ve üstü puan) olarak sınıflandırılır (Tablo. 2)(16-20).

Tablo 2. Modifiye Child-Pugh Skorlaması

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	Yok	Hafif	Şiddetli
Asit	Yok	Kontrol altında	Kontrol edilemiyor
Albümin (g/dL)	> 3.5 g/dL	3.0 – 3.5 g/dL	< 2.9 g/dL
Bilirubin* (mg/dL)	< 2 mg/dL	2 – 3 mg/dL	> 3 mg/dL
PT uzaması (INR)	< 4 sn (< 1.7)	4 – 6 sn (1.7 – 2.2)	> 6 sn (>2.2)

* Primer Biliyer Siroz (PBS) için, Bilirubin değeri <4mg/dL 1 puan, 4-10 mg/dL 2 puan, >10 mg/dL 3 puandır.

2.4.2. -MELD (The Model for End-Stage Liver Disease)

Mevcut KC hastalığının şiddetine bağlı olarak mortalite beklentisine göre hastaların KC nakli için sıralanmasını sağlayan bir skorlama sistemidir. KC'in fonksiyonlarını gösteren laboratuvar değerlerine dayanarak KC hastalığı kaynaklı mortalite riskini hesaplar (16,21,22). Formülü:

$$\text{MELD} = (9.57 \times \log_e[\text{kreatinin mg/dL}] + 3.78 \times \log_e[\text{bilirubin mg/dL}] + 11.20 \times [\text{INR}] + 6.43)$$

Kreatinin için değerlendirmeye alınan maksimum değer 4.0 mg/dL'dir. Hesaplama bu değer üstündeki değerler 4.0 olarak alınır. Diyaliz programında olan hastalar için de aynı değer kullanılır.

2.5. Karaciğer Transplantasyonu

1960 yılında Starzl ve Calne'nin öncülüğünü yaptıkları karaciğer transplantasyonu, 1980'li yıllarda siklosporin A ile immünsüpresyonda sağlanan başarı sonucunda yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır (23). Akut ve kronik terminal dönem karaciğer hastalıklarının çoğunda tek etkili tedavi şekli olarak kabul edilen karaciğer transplantasyonu her yıl dünyada 5000'den fazla hastaya uygulanmaktadır. Ameliyat sonrası bir yıllık yaşam şansı % 80'in üzerinde, takip eden yıllardaki mortalite düşük ve hastalarda yaşam kalitesi çok iyidir (24).

Son yıllarda cerrahi tekniklerde sağlanan gelişmelerle karaciğer transplantasyonu sadece kadavra donörlerle sınırlı kalmaktan çıkıp, canlıdan segment nakli (pediatrik hastalarda) ya da lob nakli (genellikle erişkin hastalarda) şeklinde de uygulanmaya başlamıştır. Bu teknikler transplantasyon için sırada beklerken oluşan ölümleri azaltmakla kalmamış, aynı zamanda akut fulminant karaciğer yetmezliği gelişen ve düzelleme şansı olmadığına karar verilen alıcılarda acil şartlarda karaciğer transplantasyonu uygulamalarına da olanak sağlamıştır. Canlı karaciğer donörlerinde oldukça zor olan cerrahi tekniğe karşın iyi merkezlerde yapılan girişimlerde donör komplikasyonlarının son derece düşük olduğu bildirilmektedir (25, 26).

Karaciğer transplantasyonu uygulanan terminal dönem karaciğer hastalarının alıcı spektrumu yukarıda belirtilen nedenlerle hem pediatrik hem de erişkin hasta popülasyonunu kapsamaktadır. Aynı zamanda bu hastaların preoperatif genel durumları da destek tedavisi altında nispeten kontrol altında hepatik yetmezlikten, ileri ensefalopati ve hepatik komaya kadar değişebilmektedir. Kadavra donörlerde de organ alınmasına kadar geçen sürede uygun destek tedavisinin sağlanmış olması, organın prezervasyonunun dikkatli yapılması, transportta gereken koşulların sağlanmış olması transplante edilen organın fonksiyonel olmasında hayati önem taşımaktadır. Canlıdan yapılan transplantasyonlarda ise daha önceden sorunu olmayan sağlıklı kişide majör bir cerrahi girişim söz konusudur. Donörlerde işlem sırası ve sonrasında optimal destek tedavisi ve postoperatif konforlu bir derlenme sağlanması gereklidir. Karaciğer transplantasyonunda anestezi bu nedenle sadece tek tip hasta grubu ile sınırlı değildir.

Karaciğer transplant alıcısında anestezi uygulaması anesteziistin karşılaşılabileceği en güç durumlardan biridir. Karaciğer yetmezliğindeki hastada fizyolojik ve biyokimyasal değerler karmaşık şekilde etkilenmiştir, diğer organ sistemlerinde yetmezlik de tabloya eşlik edebilir. Cerrahi işlem hem uzun sürer, hem de işlem sırasında sıklıkla kardiyovasküler sistemde, koagülasyon parametrelerinde, asit-baz dengesinde ve serum elektrolitlerinde dikkatli takip ve müdahale gerektiren önemli değişiklikler oluşur. Tablo 1'de karaciğer transplantasyonunda preoperatif değerlendirme kriterleri görülmektedir (27).

Tablo 3. Karaciğer transplantasyonunda preoperatif değerlendirme kriterleri

Sistem	Etki	Anamnez	Fizik Muayene	Tetkik
Kardiyovasküler Sistem	Hiperdinamik dolaşım, splanknik hipervolemi, Kardiyomiyopati, perikardiyal effüzyon	Nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk, efor kapasitesinde azalma, KKY	Ayak bileklerinde ödem, , taşikardi	EKG, EKO, efor testi, koroner anjiyografi
Solunum Sistemi	Restriktif AC hastalığı, ARDS, plevral effüzyon, atelettazi, Hepatopulmoner Sendrom, Pulmoner Hipertansiyon	Efor dispnesi, solunum zorluğu	Solunum seslerinde ve SpO ₂ 'de azalma, parmaklarda çomaklaşma	PA AC grafisi, Arter Kan Gazı, Solunum onksiyon testleri, pulmoner anjiyografi
Gastro İntestinal Sistem	Portal hipertansiyon, özafagus varisleri, GİS kanama, asit, mide boşalmasında gecikme, kolestaz	Hematemez, refrakter asit, bulantı, kusma, kaşıntı	Sert KC, hepatomegali, palpabl dalak, sarılık	AST, ALT, INR, albümin, üst GIS endoskopisi, mezenterik anjiyografi
Hemopoetik Sistem	Anemi, koagülopati, hiperkoagülopati	Kanama diyatezi, derin ven trombozu, pulmoner emboli		CBC, PT, PTT, fibrinojen, Tromboelastogram
Genito - üriner Sistem	Oligüri, Akut tübüler nekroz, Hepatorenal Sendrom	Aşırı agresif diürez, sıvı kısıtlaması, hipotansiyon		BUN, kreatinin, Ccre, idrar sodyum ve ozmolaritesi
Santral Sinir Sistemi	Ansefalopati, kafa içi basınç artışı (fulminant hepatik yetmezlik)	Mental durum değişikliği	Pupil bulguları, letarji, koma	Kafa İçi Basınç monitorizasyonu, EEG, serebral anjiyografi
Enfeksiyon	Sepsis, Spontan Bakteriyel Peritonit		Ateş	Lökositoz, hepatit, fungal, paraziter ve viral serolojiler
Beslenme	Malnütrisyon, kaşeksi			Albümin, INR
Volüm - Elektrolitler	Hipervolemi, hiponatremi, hiperhipoglisemi			Glikoz, sodyum, potasyum, kalsiyum düzeyleri

2.5.1. Karaciğer Transplantasyonu Endikasyon ve Kontrendikasyonları

KC transplantasyonunda cerrahi endikasyonların genişlemesi ve kontrendike kabul edilen durumların azalması operasyon şansının artmasını sağlamıştır. Child-Pugh sınıflaması prognozu tam olarak gösterememekle birlikte mortalite olasılığının değerlendirilerek hastaların transplantasyon için yönlendirilmesinde yararlı olmaktadır (28). Bugün terminal dönem karaciğer hastalarında transplantasyon endikasyonları yaşam kalitesinin bozulması (şiddetli kaşıntı, aşırı yorgunluk, ileri kemik hastalığı; osteoporoz, kırıklar, ödem) ve karaciğer hastalığının ilerlemesi (hemostatik bozukluk; trombositopeni, koagülopati, hipoalbuminemi, refrakter asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom) ile belirlenmektedir.

Transplantasyon açısından kontrendike kabul edilen durumların bilinmesi yetersiz sayıdaki donörden uygun hastalara transplantasyon yapılmasını sağlayacaktır. Kontrol edilemeyen sepsis, ileri kardiyopulmoner hastalık, ekstrahepatik malignite, metastatik hepatosellüler karsinom, kolanjiyokarsinom, çoklu organ yetmezliği, portal vende aşırı tromboz, HIV serolojisinin pozitif olması durumunda karaciğer transplantasyonu yapılması kontrendikedir (29).

2.5.2. Karaciğer Transplantasyonunda Cerrahi Evreler ve Oluşan Değişiklikler

Peroperatif dönemde karaciğer transplantasyonu üç farklı evrede incelenebilir. Anestezik yaklaşım esas olarak bu dönemlerde hastada değişen hemodinami, koagülasyon parametreleri ve elektrolit değerlerine uygun destek tedavisinin sağlanmasını içerir. Karaciğer naklindeki cerrahi evreler ve oluşan değişiklikler şunlardır:

1. Preanhepatik dönem (Hepatektomi, Diseksiyon): Genel anestezi indüksiyonundan portal ven ve vena kava veya hepatic ven klemplerinin yerleştirilmesine kadar olan dönemi kapsar. Majör kanama oluşabilir, sıklıkla hemodinamik dengesizlik, metabolik asidoz ve oligüri olabilir.

2. Anhepatik dönem (Allogreftin yerleştirilmesi): Portal ven ve hepatic arter klemplenmiştir. Inferior vena kavanın klemplenmesi venöz dönüşü, kalp debisini ve kan basıncını önemli derecede azaltır. Hemodinamik stabilite sıvı ve vazoaaktif ilaç kullanımıyla sağlanmalıdır. Aşırı sıvı yüklenmemesine özel olarak dikkat edilmelidir. Aşırı volüm yükü santral venöz basıncı, portal venöz dönüşü ve basıncı arttıracak

böylece hepatic arterden olan akımı azalacaktır. Bu durum ise konjestif siyanotik karaciğerle sonuçlanacaktır. Karaciğerin olmadığı bu dönemde transfüzyon kaynaklı sitrat toksisitesi olasılığı fazladır ve kalsiyumla tedavi gerektirir. Donör karaciğeri bu evrede soğuk ringer laktat, albümin ile perfüze edilerek prezervasyon solüsyonundan (yüksek konsantrasyonda potasyum içeren) temizlenmesi sağlanır.

3. Neohepatik dönem (Revaskülarizasyon sonrası): Belirgin fakat geçici kardiyovasküler dengesizlik oluşabilir (kan basıncı, kalp hızı, sistemik vasküler dirençte azalma, santral venöz basınç yükselmesi de tabloya eşlik edebilir). Ciddi koagülopati gelişebilir. Hepatik arter trombozu riskini azaltmak için hematokrit değerinin <%35 olması önerilmektedir (30).

İskemi Reperfüzyon Sendromu: İskemi reperfüzyon sendromu, greft reperfüzyonu sağlandıktan sonraki beş dakika içerisinde ortaya çıkıp en az bir dakika süren ortalama arteriyel kan basıncında % 30'luk bir düşme olarak tanımlanır (31). Düşük sistemik vasküler dirençle bağlantılı olarak ortaya çıkan hipotansiyon bir saat veya daha fazla sürebilir. İskemi reperfüzyon sendromunun şiddetinin azalmış karaciğer fonksiyonlarıyla bağlantılı olduğu ve postoperatif dönemde primer greft yetmezliği ve ölüme yol açabileceği düşünülmektedir (32). Transplante karaciğerdeki şiddetli iskemi, ATP nin hipoksantine yıkımıyla ve bununda ksantin dehidrojenaz yoluyla ksantin okside dönüşümüyle sonuçlanır. Reperfüzyon sırasında, ksantin oksidaz hipoksantin ve oksijen arasında ksantin ve süperoksit radikallerinin oluşmasına yol açan tepkimeleri katalizler. Bu da hidroksi radikalleri ve hipoklorik asit gibi başka oksijen radikallerinin üretilmesine olanak sağlar. Bu reaktif oksijen türleri hücre zarlarını bozar ve inflamatuvar mediatörlerin üretilmesiyle monosit ve nötrofil aktivasyonuna yol açar (33-35). Hemodinamik değişiklikler ortalama arteriyel basınçta, sistemik vasküler dirençte ve myokardiyal kontraktiledaki azalmayı içine alır (34). Artmış akıma cevap olarak, sinüzoidal endotelial hücrelerde nitrik oksit sentetaz (NOS) aracılığı ile nitrik oksit (NO) sentezlenir. Sentezlenen NO ise oluşan bu hemodinamik değişikliklerden sorumlu olabilir.

2.5.3. Karaciğer Transplantasyonunda Anestezi Yaklaşımına Ait Özellikler

Premedikasyon hasta hepatik ensefalopatinin ileri evresinde değil ve zaman kısıtlılığı yok ise genellikle uygulanabilir. Koagülopatik hastalarda intramusküler enjeksiyondan kaçınılması uygun olacaktır (36). Genel anestezi indüksiyonunda hasta genellikle midesi dolu (açlık süresinin beklenmemesi, abdominal belirgin distansiyon, GIS kanama) olarak düşünülerek krikoid bası ile birlikte hızlı-seri indüksiyon kullanılmasının gerekebileceği hatırlanmalıdır. Anestezi idamesinde volatil ajanlardan izofluran en fazla kullanılan ajandır, ancak yeni inhalasyon ajanlarından desfluran da başarı ile kullanılmaktadır (37, 38). Nitröz oksitin kullanılmaması ya da greft perfüze olmadan bir süre önce kesilerek intravasküler hava baloncuklarının bu ajanla genişlemesinin önlenmesi uygun olacaktır. Karaciğer transplantasyonunda anestezi idamesine aralıklı uygulanan opioid bir ajanın eklenmesi de önerilen bir yöntemdir (39). İdamede kas gevşetici ajan seçimi hastalar genellikle postoperatif ventilatör desteğinde bir süre kalarak ekstübe edilecekleri için önem taşıyabilir. Ancak, “atrakuryum” ve “sisatrakuryum” karaciğerden bağımsız metabolize olmaları nedeni ile tercih edilmektedir (40).

Kanama sorunu transplantasyonun her aşamasında ortaya çıkabilir ve tekrarlayarak sorun yaratabilir. Bu nedenle yeterli venöz damar yolu (genellikle iki adet 8.5 F'lik santral kateter ve 2 adet 14 G periferik kateter) cerrahi başlamadan sağlanmış ve gerektiğinde ulaşılabilecek şekilde tespit edilmiş olmalıdır. Sıvıların ısıtılarak uygulanması uzun süren girişimde hipotermi önlenmesinde yararlı olacaktır (41, 42).

2.5.4. Karaciğer Transplantasyonunda “Fast Track” Uygulamalar

Günümüzde yeni ilaç ve teknikler, ileri monitörizasyon ve gelişmiş perioperatif hasta bakımı sayesinde, anesteziden hızlı derlenmeyi, daha az postoperatif komplikasyonu, kısa hastane kalış zamanını ve artmış hasta tatminini beraberinde getirmektedir. Bu nedenle erken ekstübasyon ve mobilizasyon önemlidir. Spontan soluyan hastalarda intraplevral basınçlar daha düşük olduğu için, hepatik kan akımı, venöz dönüş ve karaciğer greft fonksiyonu daha iyi olmaktadır (43).

2.5.5. Karaciğer Transplantasyonu Komplikasyonları

Postoperatif komplikasyonlar: safra yolu komplikasyonları, hepatik arter stenozu, portal ven trombozu, primer hastalığın rekürrensi, viral-viral olmayan hepatitler, primer greft fonksiyonun olmayışı, akut, kronik veya hiperakut rejeksiyon olarak sıralanabilir. Karaciğer nakli sonrası immünsüpresif tedaviye bağlı olarak, nörolojik, pulmoner, renal komplikasyonların yanısıra, glikoz intoleransı, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon, enfeksiyon, malignite gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Karaciğer nakli alıcılarında hastanın kısa süre içinde yeniden ameliyata alınması sıklıkla kanama, safra kaçağı, bağırsak tıkanması veya apse formasyonu gibi nedenlerle olmaktadır. Karaciğer fonksiyonları, nakil sonrası kısa dönemde geri dönmeyebilir ve bu duruma cerrahi stres eklendiği için karaciğer fonksiyonları daha da kötüleşebilir. Bu nedenle koagülasyon durumu vaka boyunca yakından izlenmeli ve gereğinde hızlıca TDP verilebilmelidir (44).

2.6. Minimum Alveolar Konsantrasyon

İnhalasyon anesteziplerinin farmakodinamik etkileri bir doz üzerine temellendirilmiştir. Bu doz minimum alveolar konsantrasyon (MAK) olarak bilinir. MAK bir atmosfer basınç altında, hastaların yüzde ellisinde cerrahi bir uyarana karşı tepkisel olarak hareket etmeyi engelleyen anestezinin alveolar konsantrasyonudur (45). İntravenöz ilaçlar için kullanılan ED50 (Maksimum etkinin %50'sini oluşturan ilaç dozu) değerinin analogudur. Her bir inhale anestetik ajan için MAK değerleri belirlenirken değişik cerrahi uyarı yöntemleri kullanılmıştır. Fakat klasik uygulama batın derisinin insizyonudur. Aynı şekilde iskelet kası hareketleri de hastanın yanıtını göstermekle beraber, MAK değerini belirleyebilmek için önceki uyarı yöntemi daha çok tercih edilmektedir. İnhalasyon anesteziklerin insanlarda kullanılabilmesi için deneysel olarak belirlenmiş MAK değerleri Tablo 4 de gösterilmiştir.

MAK için % 95 güvenlik oranları tabloda listelenen değerlerin \pm %25 yaklaşık değerleridir. Cerrahi stimülasyon sırasında hastanın hareketlerini sürekli olarak engelleyebilecek bir doza ulaşabilmek için MAK değerlerinin 1,2 ile 1,3 katlarındaki dozlarda anestetik ajan kullanılması gerektiği üretici firmaların önerileri ve klinik deneyimler tarafından gösterilmiştir. Bilinç kaybı tipik olarak uyarılara verilen motor yanıtın kaybolmasından daha önce ortaya çıkar (45).

Tablo 4. İnhaler anesteziğin MAK değerleri

	% 100 O ₂	% 70 N ₂ O/O ₂
Halotan	% 0,75	% 0,29
Enfluran	% 1,63	% 0,57
İzofluran	% 1,17	% 0,56
Desfluran	% 6,60	% 4
Sevofluran	% 1,80	% 0,66
Azotprotoksit	% 104	

Farkındalığın ve anımsamanın kaybolmasını sağlayan inhale anesteziğin konsantrasyonları yaklaşık olarak 0,4 - 0,5 MAK kadardır (45).

Çeşitli faktörler MAK değerini azaltıp arttırabilir (Tablo 5). Ne yazık ki anestezi bir çok fizyolojik ve önemli değişikliğin bir sonucu olduğundan MAK değerindeki bu değişiklikleri açıklayan tek bir mekanizma yoktur. Genel olarak, MSS metabolik aktivitesini ve nörotransmisyonu arttıran, MSS nörotransmitter seviyelerini yükselten ve kronik olarak azalmış (kronik alkolizmde olduğu gibi) nörotransmitter seviyelerine cevap olarak geliştirilen MSS deki up-regulasyon yanıtı gibi faktörler MAK değerini yükseltir. Bunun tersine MSS metabolik aktivitesini ve nörotransmisyonu azaltan, MSS nörotransmitter seviyelerini aşağı çeken ve kronik olarak yükselmiş olan nörotransmitter seviyelerine cevap olarak gelişen down-regulasyon gibi durumlarda MAK azalır. İnhal edilen anesteziğin uygulanma süresi, cinsiyet, cerrahi işlemin tipi, tiroid fonksiyonları, hipo veya hiperkarbi, metabolik alkaloz ve hiperkalemi gibi bir çok önemli faktör MAK değerlerinde bir değişikliğe yol açmaz (45).

Tablo 5. MAK'ı değiştiren faktörler

Arttıranlar	Azaltanlar	
- Artmış santral neurotransmitter düzeyi (MAO inhibitörleri, Akut amfetamin alımı, kokain, efedrin, levodopa)	- Artan yaş	- Hamilelik
- Hipertermi	- Metabolik asidoz	- Akut etanol alımı
- Kronik alkolizm	- Hipoksi (PaO ₂ <38mmHg)	- Ketamin
- Hipernatremi	- Hipotansiyon	- Pankronyum
	- Artmış santral nörotransmitter düzeyleri (alfametildopa, rezerpin, kronik amfetamin kullanımı, levodopa)	- Fizostigmin
	- Alfa-2 agonistler	- Neostigmin
	- Hipotermi	- Lidokain
	- Hiponatremi	- Opioidler
		- Barbitüratlar
		- Clorpromazin
		- Diazepam
		- Hydroxyzin
		- Anemi
		- Lityum kullanımı
		- Hipoozmolarite

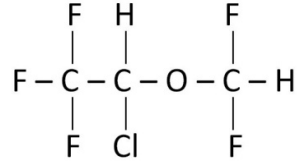
2.6.1.Yaşın MAK Üzerindeki Etkisi

Her bir potent anestezi ajanının MAK değeri yaşla bağlantılı olarak belirgin bir değişiklik gösterir. MAK değeri yaşla birlikte azalır ve MAK düşüşü ile yaş arasındaki bağlantı anestezi ajanlar arasında benzerdir. MAK değerinin daha küçük olabileceği bir yaş altındaki hastalardan elde edilen veriler dışlandığında (46), artan yaşla MAK değerindeki düşüşü tanımlayan doğrusal bir ilişki vardır (47). Bu eğrinin eğimi: $MAK=a(10^{bx})$ dir. X 40'tan itibaren yaştaki farkı gösterirken b:-.00269 ve a 40 yaşındaki ortalama MAK değeridir. Bu denklem MAK değerinde her dekada yaklaşık olarak % 6'lık bir değişiklik olduğunu, 40 yaşından 80 yaşına gidildiğinde MAK değerinde % 22, bir yaşından 40 yaşına gidildiğinde ise % 27'lik bir düşüş olduğunu gösteriyor.

2.7. İzofluran

İzofluran, 1 -kloro-2,2,2-trifloroetil diflorometil eter' dir.

Şekil 1. İzofluranın yapısal formülü



İzofluran, ilk kez 1965 yılında Terrell'in metil-eter serisini sentezlemesiyle bulunmuştur. 1971 yılında klinik kullanıma girmiş ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle çok yaygın olarak tercih edilmiştir (48).

2.7.1. Fiziksel Özellikleri

İzofluran, renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil bir ajandır. Moleküler ağırlığı bakımından, halotan ve sevoflurandan hafif, desflurandan ağırdır. Kaynama noktası (760 mmHg'da) 48,5 °C'dır. Bu değer halotan ve sevoflurandan düşük, desflurandan yüksektir. 20 °C'deki buhar basıncı ise 238 mmHg'dır (49).

İzofluranın kan/gaz partiyon katsayısı 1,46 olup, enfluran ve halotandan düşük, sevofluran ve desflurandan yüksektir. Bundan dolayı; izofluranın indüksiyon ve derlenme hızı; enfluran ve halotana göre hızlı, sevofluran ve desflurana göre yavaştır.

İzofluranın MAK değeri; oksijen ile % 1,15, % 70 N₂O ile % 0,50 dir. MAK değeri; yaşla, opioid ve N₂O kullanılmasıyla azalır (48, 49).

2.7.2. Farmakodinamik Özellikleri

2.7.2.1. Santral Sinir Sistemine Etkileri

İzofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi; mental durumda, beyin oksijen tüketiminde, beyin kan akımında, BOS dinamiğinde ve santral sinir sisteminin elektrofizyolojisinde kaydadeğer değişiklikler yapar.

İzofluranın mental fonksiyondaki etkileri, anestezinin uygulanma süresince ve anestezi aldıktan sonraki erken postoperatif dönemde görülür. Özellikle yaşlılarda ve

uzun süreli anesteziyi takiben, entellektüel fonksiyonlarda azalma, subjektif semptomlarda artış gözlenir. Yapılan bir çalışmada, halotanın mental fonksiyon üzerine etkilerinin isoflurana göre daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Bu etki anesteziden iki gün sonra en fazla olup, normal sınırlara 8. günde dönmektedir.

İzofluran serebral oksijen tüketimini azaltır. Bu etkisi enfluran ve halotandan fazladır. Bu azalma serebral elektriksel aktiviteyle yakından bağlıdır. İzofluran ile bir kez izoelektrik EEG elde edildiğinde, konsantrasyonun daha fazla artırılması serebral oksijen tüketiminde daha fazla azalmaya neden olmaz. İzofluran ile oluşturulan serebral oksijen tüketimindeki azalma, serebral hipoksi sırasında bir miktar beyin korunması sağlayabilir (49).

İzofluran serebral vazodilatasyon oluşturur ve BOS basıncını artırır. Bu etkisi halolan > enfluran > izofluran = sevofluran = desfluran şeklindedir (50, 51). İzofluran, halotan ve enfluranın aksine BOS yapım ve reabsorpsiyonu üzerine anlamlı değişiklik yapmaz.

İzofluran düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında, karbondioksite serebral yanıtlar korunur (51). İzofluran, halotana göre hipokapni sırasında serebral kan akımında daha fazla azalmaya neden olur (52).

İzofluran, artmış konsantrasyonlarda EEG dalga frekansını azaltır, voltajı artırır. Yüksek konsantrasyonlarda elektriksel sessizlik oluşturur. Bu etkisi diğer inhalasyon ajanlarla benzerdir (53).

7.2.2. Solunum Sistemine Etkileri

İnhalasyon ajanları, N₂O da dahil olmak üzere solunum sistemi üzerine benzer etkiler. İzofluran, doza bağımlı olarak solunum depresyonu ve Pco₂ de artış yapar. Doz arttıkça solunum frekansı artarken, tidal volüm (V_T) azalır. Bu iki değişiklik birbirleriyle etkileşerek, V_T'de tek başına bir azalmayla gelişebilecek olan dakika volümündeki (V_M) beklenen azalmadan daha az bir azalmaya neden olur. İzofluran, özellikle N₂O ile birlikteyse solunum frekansını artırır (54)

İzofluran ile anestezinin derinliği arttıkça interkostal kaslar ve diyafragma fonksiyonunda azalma olur. Bu izofluranın direkt kas gevşetici etkisine bağlıdır (55). İzofluranla karbondioksite ventilatuar yanıt, doza bağımlı olarak deprese olur (56).

İzofluranın subanesteziik konsantrasyonları, insanlarda hipoksik ventilatuar yanıtları deprese eder. Aynı zamanda metabolik asidoza ventilatuar yanıtı da deprese eder.

İzofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi, akciğer volümlerini azaltarak havayolu rezistansını bir miktar azaltırken aynı zamanda bronkomotor dilatasyon yaparak hava yolu rezistansını düşürür. Halotan ve sevofluran, izoflurana göre daha az hava yolu irritanıdır (57).

İzofluran ve sevofluran hayvanlarda doza bağımlı olarak hipoksik pulmoner vazokonstriktör yanıtı azaltır (58). İzofluran, diğer inhalasyon ajanları gibi, trakeal mukosilier aktiviteyi inhibe eder. Bu etki, endotrakeal entübasyon, kuru gazların inhalasyonu ve diğerleri ile birleştiginde postoperatif pulmoner enfeksiyon insidansını arttırır (59).

2.7.2.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzofluran, diğer tüm potent inhalasyon ajanları gibi, doza bağımlı olarak arteryel kan basıncını (KB) düşürür. Bu düşüşü, periferik vasküler rezistansı (SVR) düşürerek sağlar. Ancak kardiyak debi (CO) düşmez veya minimal etkilenir. CO'nin izofluran anestezisi sırasında rölatif olarak iyi idame ettirilmesi, atım volümündeki azalmanın kalp artışı ile kompanse edilmesine bağılıdır. Halotan ve enflurandaki CO düşüşü daha belirgindir (60).

İzofluran ve diğer inhalasyon ajanları benzer olarak; arteryel basıncın azalması, CO'nin azalması veya stabil olması nedeniyle miyokardın işini azaltırlar. Oksijen tüketimi, uyanık değerlere göre inhalasyon anestezisindeki hastada %10-15 azalır. Anesteziik doz arttıkça, miyokardın oksijen tüketimi azalır. İzofluran, tüm inhalasyon ajanlarında olduğu gibi CO'nin dağılımını da değiştirir. Karaciğer, böbrek ve barsaklara giden kan miktarı, derin anestezisi sırasında azalır. Beyine, kasa ve deriye giden kan akımı artar (61). Kas kan akımındaki en belirgin artış izoflurandadır.

İzofluranın alveoler konsantrasyonundaki ani bir artış, kan basıncında ve kalp hızında geçici bir artışa neden olur. Bunun mekanizması; anestezik konsantrasyondaki ani büyük artışlar, havayolundaki irritan reseptörlerin medüller merkezleri stimülasyonu ile sempatik sistem aktivasyonuna bağılıdır. Bu etkinin geçici olması ise, havayolu reseptörlerinin hızlı adaptasyonu ile yüksek anestezik dozların direkt depresan etkisine

bağlıdır. Ani anestezi konsantrasyon artışlarından önce, fentanil, esmolol, klonidin uygulaması bu yanıtı engeller (62).

İzofluranın N₂O ile kombine kullanılması, izofluranın tek kullanılmasına göre daha fazla kan basıncında düşüş yapar. N₂O ile kullanıldığında pulmoner hipertansiyonu arttırır. Ancak Konstadt ve arkadaşları, mitral kapak hastalarında bunu gösterememişlerdir (63). İzofluran ile PVR'deki azalma, SVR deki azalmaya göre daha azdır (64).

Tüm volatil ajanlar, barorefleks yanıtlarını azaltırlar. Kotrly ve arkadaşları, depresör barorefleks yanıtın izofluran ile daha az olduğunu göstermiştir (65).

İnhalasyon ajanları, hastalarda %60 oranında disritmiye neden olabilir. Anestetikler pacemaker otomatisitesini, impuls iletimini, refrakter periyodu etkileyerek re-entry fenomenini tetikleyebilirler (66). Epinefrinin disritmik etkilerine karşı kalbin duyarlılığı açısından, izofluran ve sevofluran, halotana göre daha az sensitizasyon yaratır (67). Aminofilin ile halotan arasındaki etkileşime bağlı disritmi insidansı, izofluranla olduğundan daha fazladır. İzofluran sinoatrial nodunda negatif kronotropik etki oluşturur (66). Tüm bu etkilerine rağmen, izofluran diğer inhalasyon ajanlarına göre daha az kardiyak değişiklik yapar.

İzofluranın, normal koroner damarlara sahip hastalarda, koronerler üzerine etkisi, koroner kan akımı ve rezistansının majör metabolik belirleyicilerinin etkileriyle karşılaştırıldığında küçük bir öneme sahiptir. Fakat stenoz veya oklüzyon varlığında ise etkisi daha belirgin ve klinik olarak anlamlıdır. İzofluran potent vazodilatör bir etki göstererek, iskemik alanlardan kanı sağlam alanlara taşır, buna da koroner steal fenomeni denir (68). Ancak koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonu geçiren hastalarda izofluran kullanımının MI ya da perioperatif ölüm insidansı ile ilişkili olduğu gösterilememiştir (69).

2.7.2.4.Hepatik ve Renal Dolaşıma Etkileri

İzofluran, hepatik arterde vazodilatasyon oluşturur. Total hepatik kan akımını azaltır, ancak karaciğere oksijen sunumu daha iyi korunur. İzofluranın subanestezi dozlarında, hipoksi sırasında, hepatik oksijen sunum/tüketim oranı diğer ajanlara göre daha yüksektir. İzofluran, somatik ve visseral sinir stimülasyona bağlı renal ve splanktik vazokonstriksiyon oluşturmaz.

İzofluran, arteriyel kan basıncındaki düşmeye paralel olarak, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) ve sonucunda idrar çıkışını azaltır. Bu durum sağlıklı hastalarda geriye dönüşümlüdür ve bir problem oluşturmaz (49).

2.7.2.5.Nöromusküler Sisteme Etkileri

İzofluran, süksinilkolin bloğunu halotana göre daha fazla potansiyelize eder ve infüzyon kullanıldığında faz 1 bloğundan faz 2'ye dönüşümü hızlandırır (70). İzofluran, sevoflurana göre nondepolarizan kas gevşeticileri daha fazla potansiyelize eder.

2.7.3.Metabolizma ve Toksikite

Hepatik ve renal toksisite inhalasyon anestetiklerinin metabolitlerine bağlıdır. İn vivo olarak inhalasyon anesteziğinin metabolizmasında iki önemli faktör vardır: Birinci faktör, ajanın doku solübilitesi iken ikinci faktör, ajanın metabolize olma oranıdır. İzofluranın metabolize olma miktarı % 0,2'dir. İzofluran, oldukça stabildir, sodalime, metal ve ultraviyole ile reaksiyona girmez. Üç MAK saati sonunda plazma florür düzeyi 2-3 mmol/L dir. Bu özelliklerinden dolayı, uzun süreli veya tekrarlayan uygulamaları renal hasara neden olmaz ve böbrek hastalığı olanlarda güvenle kullanılabilir. Ayrıca hepatotoksik etkisi yoktur veya minimaldir (71).

2.8. Anestezi Derinliğinin Değerlendirilmesi

Genel anestezi sırasında uyanıklık hali "awareness", psikolojik travmayla sonuçlanabilecek bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğini ölçmede laringoskopi, endotreakeal entübasyon veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt esas alınmaktadır. Anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde ilaç konsantrasyonunun tayini, EEG ve EEG versiyonu yöntemler kullanılmaya başlanmıştır (72, 73).

2.8.1. Bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu

BIS monitörü beyindeki EEG alfa dalgalarıyla uyanıklık durumunu ölçen ve bunu sayısal olarak gösterebilen bir cihazdır. 1996'da kliniğe girmiş olup, giderek kullanımı yaygınlaşmıştır. BIS, EEG'den türetilmiş, sinüs dalga bileşenleri arasındaki eşleşme ya da ilişkisini araştıran ve EEG'deki amplitüd ve frekans değişkenleriyle senkronizasyon düzeyini bildiren bir monitördür (72, 74). Üç veya dört kısmılı kendinden yapışabilen uzun bir elektrot, alın bölgesine ve temporal kemik üzerine yerleştirilerek EEG dalgaları algılanıp monitöre aktarılmaktadır.

BIS değeri, analizlerle 0 ile 100 arasında sayısal bir değer olarak oluşturulmuştur. Buna göre % 50 hastada sözel uyarıya yanıt vermesini engelleyen BIS değeri 67-79'dur (74). BIS değeri 0 izoelektirik EEG'yi, 100 uyanıklığı göstermektedir. Hipnotik ilaç uygulamasıyla hastanın bilinç düzeyi pek çok aşamadan geçerken BIS değeri uyanık bilinç durumunu gösteren 100 değerinden aşağıya düşer. BIS değeri 60 iken bilincin açık olma ihtimali azalır. BIS değeri 40'ın altında iken derin hipnozu göstermekte ve izoelektirik EEG'ye yaklaşmaktadır. 40 ile 60 arasındaki BIS değeri genel anestezi ve hızlı derlenme için yeterli bir hipnotik etkiyi sağlamaktadır. Bilinç kaybı 70-80 civarındaki BIS değerinde oluşmaktadır. Tüm elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi her hastada olabilecek farklılıklardan dolayı BIS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir (72).

BIS, anestezi ajanlarının SSS etkilerini gösteren bir monitördür. Temel olarak hipnotik ajanların EEG üzerindeki etkilerini ölçer. BIS, opioidlerin düşük dozlarının SSS üzerindeki farmakodinamik etkilerini isabetli şekilde gösterilmesini sağlamaktadır. Bu yüzden düşük ve orta düzeyde opioid kullanılan hastalarda, BIS değerine göre titre edilmiş bir hipnotik kullanıldığında BIS daha iyi sonuçlar vermektedir (72, 74).

BIS'in klinik kullanımı, anestezinin hipnotik ve analjezik uygulamalarını değerlendirmede de yararlıdır. Hipnotik ajan BIS değeri 40-60 arasında tutulacak şekilde titre edilmelidir. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz opioid verilmekte, cerrahi süre içinde verilen klinik ve BIS yanıtları anestezi tarafından değerlendirilmektedir. Cerrahi sırasında uyarının artması durumunda BIS artarsa ve hastada hemodinamik değişiklikler ve hareket oluşursa anestezi hipnotik ajanı arttırarak BIS değerini 40-60 aralığına düşürmelidir. Ancak BIS 40-60 arasındayken hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı sürüyorsa bu yanıtları kontrol altına alıncaya kadar artan dozlarda opioid uygulanarak analjezik komponent arttırılmalıdır. Anestezinin sonu yaklaştıkça hipnotik ajan azaltılarak BIS'in artması sağlanmalıdır.

BIS düzeyinin cerrahi sırasında grafik olarak izlenmesi özellikle yararlıdır. Anestezinin yüzeyelleşmesi veya derinleşmesi grafikte artış veya azalış olarak ortaya çıkacaktır. BIS'teki büyük ani değişiklikler, sıklıkla ağırlı cerrahi uyarıya bağlı olarak kortikal uyarı ile oluşur. Bu durumda seçilen anestezi tekniğinin çok miktarda hipnotik ajan içermesine rağmen çok az ya da hiç analjezik ajan içermediğini gösterir.

BIS belirli bir ilacın konsantrasyonunu değil beynin o andaki durumunu ölçer. Halotan, sevofluran, desfluran, izofluran ve propofol ile yapılan çalışmalarda BIS monitörizasyonunun kullanılmasıyla anestezi ajan tüketiminin % 40-50 oranında azaldığı bildirilmektedir. Fakat ketamin ve N₂O'nun tek başına kullanıldığı çalışmalarda oluşan hipnozun BIS değeri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca postoperatif bulantı ve kusma insidansının BIS kullanımıyla azaldığı gösterilmiştir (75).

BIS'in serebral metabolik hızdaki azalmaları da yansıtılabileceği bildirilmiştir. Pozitron emisyon tomografisi kullanılarak BIS değeri ile tüm beynin metabolik aktivitesi ve sedasyon düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmıştır (76). BIS 15-30 saniye önceki EEG verisinden oluştuğu için, gösterdiğinden daha önceki durumun ifadesidir (77).

BIS'i etkileyen faktörler: serebral iskemi, hipotermi (< 33°C), pacemaker, EKG ve elektromiyografiye bağlı artefaktlar, ısıtıcı sistemleri, kas gevşetici, genetik, frontal korteks hasarı (76). Serebral iskemi EEG'de bölgesel yavaşlama ya da baskılanmaya yol açacak kadar yaygınsa BIS'de düşme olur. Hipotermide beynin daha yavaş aktivasyonu BIS değerini düşürür (78).

BIS, artması gereken bir durumda azalıyorsa bu "paradoksik delta" (EEG'de belirgin yavaşlama) adı verilen 2-3 dakika süren özel bir EEG paternine bağlı olabilir. BIS sensörünün temporal elektrodu kognitif disfonksiyonunun yeri kontrol edilmeli, eğer temporal arter üzerindeyse atıma bağlı olarak artefaktlar BIS'in daha düşük olmasına yol açabilir.

BIS monitörizasyonunun anestezi ve yoğun bakımda kullanımın yararları: daha az anestezi ajan kullanımı, hızlı uyanma ve ekstübasyon, ayılma ünitesinden erken ayrılma, kaliteli derlenme, maliyet azalması ve sedatif ilaçların optimal titrasyonudur (76).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fakülte Etik Kurul onayı (hastaların bilgilendirilmiş yazılı onamları gerekmemiştir) alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Mart 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılacak 18 – 65 yaş arasındaki 50 hastada gerçekleştirildi. Fulminan KC yetmezliği, akut KC yetmezliği, primer hepatosellüler karsinom, metastatik hepatik karsinom, 2. derece veya daha üstü hepatik komada olan hastalar, KOAH, alerji, koroner arter hastalığı gibi hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Operasyon odasına alınan hastalara EKG, periferik oksijen saturasyonu, noninvasif arteriyel kan basıncı ve bispektral indeks monitorizasyonu yapıldı.

Anestezi indüksiyonu 16-18 G kateterle venöz damar yolu açıldıktan sonra 1-1,5 mg/kg lidokain, 3-7 mg/kg tiopental ve 2 mcg/kg fentanyl ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla 0,2 mg/kg cisatrakuryum verildi. Yarı kapalı sistem kullanılan (taze gaz akımı miktarı) anestezi idamesinde (Cato Edition) FiO₂ 0,5 olacak şekilde hava/oksijen içinde izofluran kullanıldı ve konsantrasyonu BIS değeri 40-50 arasında olacak şekilde ayarlandı. Beş dakika aralıklarla BIS değerine bakılarak, >50 olduğunda isofluran konsantrasyonu % 0,1 artırılırken <50 olduğunda % 0,1 azaltıldı. Mekanik ventilasyonla solutulan olguların tidal hacimleri ve solunum frekansları ETco₂ değeri 30-40 mmHg aralığında olacak şekilde ayarlandı. Analjezi amaçlı olarak 0,15

mcg/kg/dk remifentanil ve kas gevşetici olarak ise 0,08 mg/kg/sa cisatrakuryum infüzyonu yapıldı.

Anestezi indüksiyonundan sonra hastalarda invazif arteryel monitörizasyon için sol radial artere 20 G arteryel kateter yerleştirildi. Sağ internal juguler venden üç yollu santral kateter ile pulmoner arter monitorizasyonu için 8-8,5 F intraducer sheath yerleştirildi. (Termodilüsyonlu 7,0 F, 4 lümenli 110 cm lik Abbott lab).

Çalışmaya alınan hastalarda cerrahi insizyonun başlamasından vena portaya klemp konulmasına kadar geçen dönem disseksiyon (Preanhepatik, Diseksiyon), vena portaya klemp konulmasından yeni karaciğer greftinin transplante edilip vena portadaki klempin kaldırılmasına kadar geçen dönem anhepatik, vena portadaki klempin kaldırılmasından cerrahi bitimine kadar geçen dönem neohepatik dönem olarak adlandırıldı.

Endotrakeal entübasyondan hemen sonra ilk 15 dakika ve operasyonun son 30 dakikasında toplam 6 L/dk taze gaz akımı kullanılırken bu iki dönem arasında 4 L/dk taze gaz akımı kullanıldı. İlk 15 dakikadan sonra, çalışmaya alınan hastalarda kalp atım hızı (KAH), ortalama arteryel basınç (OAB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), vücut ısısı, bispektral indeks (BIS), tidal sonu izofloran konsantrasyonu (ETiso), tidal sonu karbondioksit konsantrasyonu (ETco₂) disseksiyon ve neohepatik fazda 30 dakika, anhepatik fazda ise 15 dakika aralıklarla operasyonun son 30 dakikasına kadar kaydedildi.

Verilerin analizi SPSS 13.0 paket programında yapıldı. Gruplar arasında ortalamaların anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini tespit etmek için “paired sample t-test” kullanıldı. p< 0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

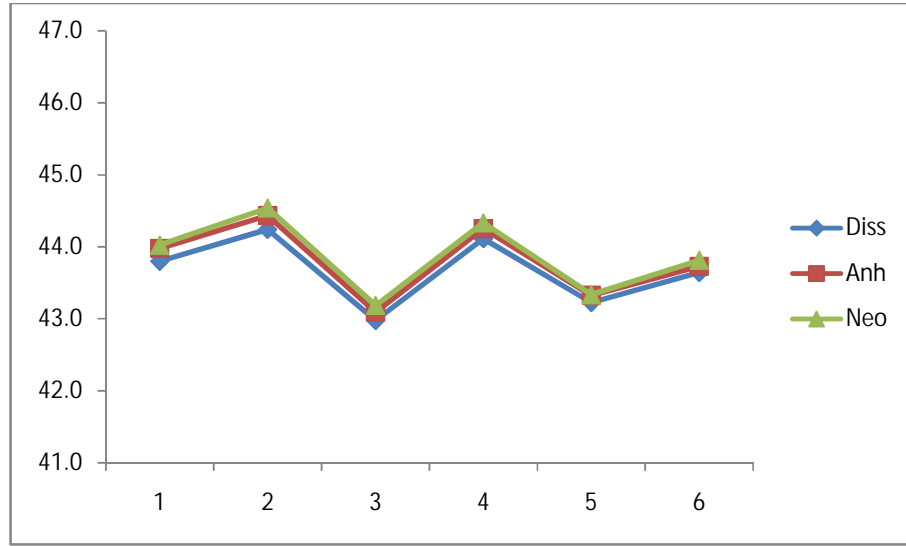
4. BULGULAR

Hastaların demografik ve operatif verileri tablo 6, 7'de verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 48,7 idi. MELD skorları ortalaması 14,4 olan hastaların ortalama Child skorları ise 8,2 idi. Hastaların 13'ü Child A, 24'ü Child B ve 13'ü de Child C grubundaydı.

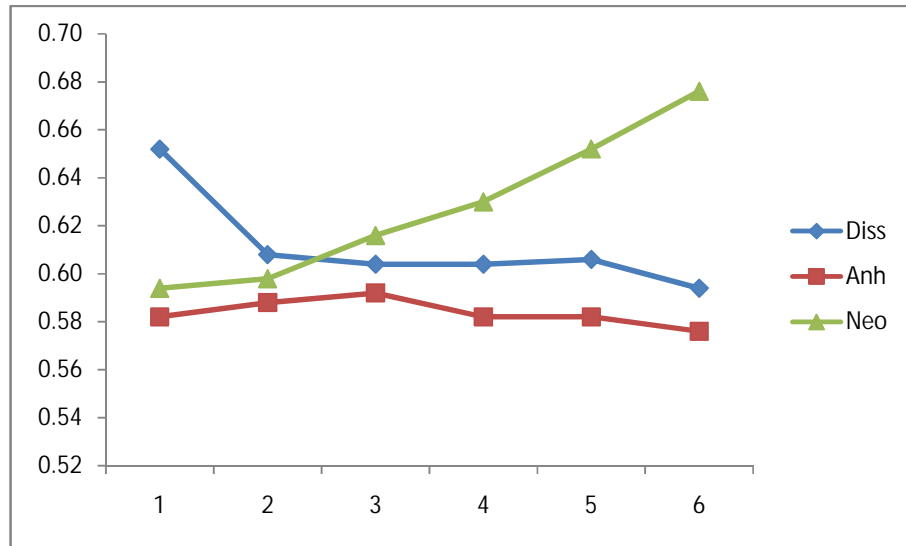
Fazlara göre değerlendirildiğinde diseksiyon, anhepatik ve neohepatik fazlar arasında kalp atım hızı (KAH) açısından bir fark yoktu. Ortalama arter basıncı (OAB), anhepatik fazda diğer iki faza göre istatistiksel olarak anlamlı düşük iken, diseksiyon ve neohepatik fazlardaki değerler birbirinden farklı değildi. Ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), neohepatik fazda hem diseksiyon hem de anhepatik faza göre anlamlı yüksekti. Anhepatik fazda en düşük değere ulaşmasına karşın bu düşüklük diseksiyon fazına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tüm operasyon süresince BIS değeri, hedeflenen düzey olan 40-50 arasında kaldı. Fazlar birbirleri ile kıyaslandığında diseksiyon ve neohepatik faz arasında anlamlı bir fark görülmezken anhepatik fazdaki BIS değeri diğer iki faza göre istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak bu fark klinik olarak gözardı edilebilecek düzeyde idi. Dikkat çekici olarak BIS değerinin en düşük olduğu anhepatik fazda, ETiso değeri de en düşüktü. Bu faza göre ETiso, diseksiyon fazında %5, neohepatik fazda ise % 8,6 daha yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Benzer şekilde diseksiyon ve neohepatik fazdaki ETiso değerleri arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 6, grafik 1 ve 2).

Grafik 1. Fazlara göre BIS değerleri

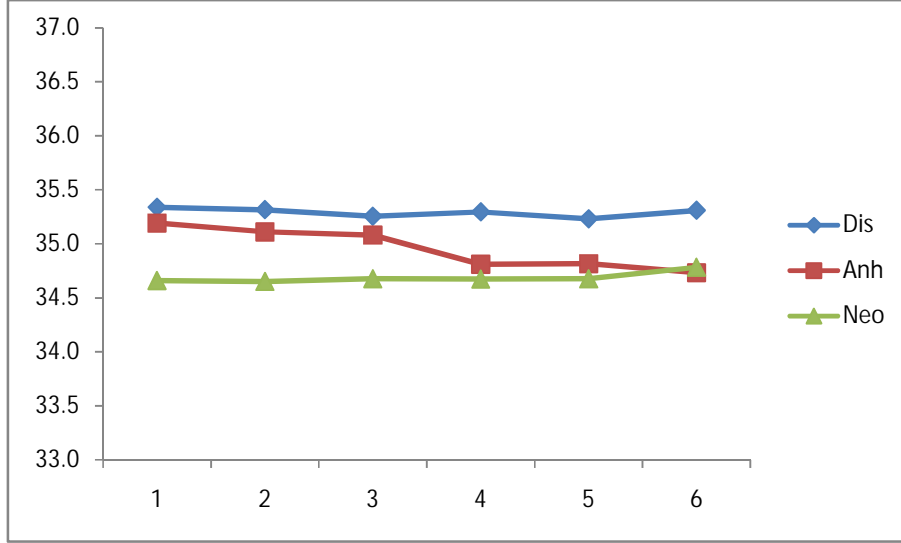


Grafik 2. Fazlara göre ETiso değerleri



Operasyon boyunca tüm hastaların vücut ısıları 33 °C'nin üzerinde seyretti. Fazlar arasında ısı farkı minimal ve klinik açıdan önemsiz olmasına karşın istatistiksel açıdan her üç faz birbirinden anlamlı olarak farklı idi (Grafik 3). Yine ETco₂ değerleri de her üç faz arasında istatistiksel olarak farklı olmasına karşın hedeflenen fizyolojik değerler içindeydi ve klinik olarak bu fark anlamsızdı.

Grafik 3. Fazlara göre vücut ısı değerleri



Tablo 6. Hastaların demografik ve operatif verileri

Yaş (yıl)	48,7 ± 10
VKİ (kg/m ²)	26,2 ± 4,8
MELD	14,4 ± 6,2
Child-Pugh Skoru	8,2 ± 2
İntraoperatif verilen	
ES (ünite)	6,6 ± 4
TDP (ünite)	3,3 ± 2
Kolloid (mL)	3360 ± 1650
Kristalloid (mL)	13550 ± 4800
Albumin (mL)	260 ± 210
Operasyon Süresi (dk)	706 ± 165
Diseksiyon fazı	292 ± 107
Anhepatik faz	159 ± 94
Neohepatik faz	255 ± 82

Tablo 7. Hastaların fazlara göre intraoperatif verileri

	Diseksiyon	Anhepatik	Neohepatik	<i>P</i>
KAH (atım/dk)	80,3 ± 12	81,9 ± 14	81,7 ± 13	NS
OAB (mmHg)	72,6 ± 9	68,6 ± 8	71,9 ± 10	<0,05
Kalp debisi (L/dk)	8,92 ± 2,6	7,30 ± 3,1	8,96 ± 2,9	<0,05
BIS	44,3 ± 5	42,7 ± 4	43,9 ± 4	<0,05
ETiso (%)	0,61 ± 0,1	0,58 ± 0,1	0,63 ± 0,1	<0,05
ETco ₂ (mmHg)	32,3 ± 2	31,2 ± 2	33,1 ± 3	<0,05
Isı (°C)	35,3 ± 0,6	34,9 ± 0,9	34,7 ± 1,1	<0,05
Hb	10,6 ± 1,7	9,6 ± 2,3	9,1 ± 2,3	
Htc	30,7 ± 5,1	27,4 ± 6,7	26,3 ± 6,9	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, karaciğer (KC) nakli alıcılarında, sabit bir BIS değeri oluşturmak için kullanılan izofluranın, tidal sonu konsantrasyonu karaciğer naklinin fazlarından anhepatik fazda diğer fazlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Operasyon sırasında anestezi derinliğinin izlenmesi amacıyla kullanılabilir en objektif değerlendirme yöntemi, EEG'den türetilen bispektral indekstir (BIS) (79). BIS'in 40-50 değerleri arasında tutulması, anestezi derinliği ve hemodinamik stabilite arasında ideal bir uyum oluşturmaktadır (81). BIS kullanılan ilacın konsantrasyonunu değil, beyinin o ilaca bağlı depresyonunu gösterdiği için, farklı klinik tabloya sahip hastalarda anestezi ilacın titrasyonunu mümkün kılar. Bu sayede sadece İV anestezi ajanların değil volatil ajanların da tüketimini azaltmak mümkündür (79). Song ve ark, BIS kullanımı ile volatil ajan kullanımının % 30-38 azaldığını göstermiştir (80).

Son dönem KC hastalığına sahip hastalar, anesteziğin de dahil olduğu birçok ajanın farmakokinetiğinin değişmesi ve eşlik eden diğer organ disfonksiyonları nedeni ile, anestezi yaklaşım açısından özel bir öneme sahiptir. Direkt ya da indirekt yolla, KC fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olarak birçok anestezi ajanının farmakokinetiği değişir. (81, 82)

Wang ve ark. arzulanan anestezi derinliği sağlamak için gerekli anestezi ajan ihtiyacının, KC'in çeşitli klinik durumlarına göre farklı miktarda olduğunu göstermiştir. BIS kullanılan çalışmada, hedef hipnotik düzey için 45-55 aralığını hedeflenmiş ve bunu sağlamak için kullanılan izofluran konsantrasyonunun KC hastalığının şiddeti ile

ters orantılı olarak azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak, hedef BIS değerine ulaşmak için, daha kötü KC fonksiyonunun daha az tidal sonu izofluran konsantrasyonu gerektirdiği bildirilmiştir.

Temel KC disfonksiyonuna ek olarak, KC nakli operasyonu da farmakokinetik açıdan eşsiz bir durum oluşturur. Birbirinden keskin sınırlarla ayrılan üç farklı operasyon fazı içeren KC nakli operasyonunda ilk faz disfonksiyone KC içeren diseksiyon fazıdır. İkinci faz ise KC'in bütün olarak çıkarıldığı, organizmanın KC'den yoksun olduğu anhepatik fazdır. Son faz ise sağlıklı bir bireyin tamamen fonksiyonel olan KC'inin %50'sinden fazlasını içeren sağlam bir KC'in devreye girdiği dönemdir. Operasyonun kesin sınırlarla birbirinden ayrılan bu farklı fazlarındaki hedef BIS değerini elde etmek için kullandığımız izofluranın fazlar arasında tidal sonu konsantrasyonlarını, istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulduk. KC tamamen olmadığı anhepatik fazda %0,58 ile en düşük de-ğerde iken fonksiyon bozukluğu olan bir KC'e sahip diseksiyon fazında %5 fazlasıyla % 0,61 olan tidal sonu izofluran konsantrasyonu, en yüksek değere fonksiyonel bir KC sahip olunan neohepatik fazda % 0,63'e ulaştı. Bu sonuç artan KC disfonksiyonu şiddetine ters olarak anestezi ihtiyacının azaldığını gösteren yukarıdaki çalışma ile uyumludur (83). Sonuçta BIS kullanımı ile sadece anestezi tüketimi azalmamakta aynı zamanda KC nakli sırasında fazlar arası geçişte de anestezi ajan düzeyini yeniden ayarlama gereksinimi olduğu ortaya çıkmaktadır.

Anestezi ajanının titre edilmesi hemodinamik stabiliteye de katkıda bulunur. Yüksek konsantrasyonda anestezi ajan kullanımı ya da anestezi ihtiyacının azaldığı ancak anestezi ajan konsantrasyonunun göreceli olarak yüksek kalması, hemodinamik instabilite ile karakterize anhepatik fazda bu instabiliteye katkıda bulunabilir. Çünkü anhepatik dönemde hepatik arter, portal ven ve vena kava inferiorun klemplenmesi, venöz dönüşün, dolayısı ile kalp debisi ve kan basıncının azalmasına yol açar (1). Çalışmamızda da benzer bir durum oluştu ve hem ortalama arter basıncı hem de kalp debisi an hepatik fazda diğer fazların ikine göre anlamlı azaldı. Klinik olarak önemsiz düzeyde de olsa bu azalma kritik hastalarda sorun oluşturabilir. Bu nedenle, kritik - hastalarda anhepatik faza geçişte anestezi ajan konsantrasyonu titre edilmeli, en iyisi anestezi derinliği ölçülerek, BIS aracılığıyla olduğu gibi, ayarlanmalıdır.

Fazlara bağlı olarak anestezi ajan gereksiniminin azalma nedeni bilinmemektedir. Tremelot ve ark tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada KC nakli yapılan hastalarda 40-50 aralığında BIS hedeflenerek propofol TCI (target controlled infusion) verilmiştir (81). Hedeflenen aralıkta anestezi seviyesi için

diseksiyon fazında anhepatik faza göre % 50 daha fazla propofol konsantrasyonu gerekmiştir (sırasıyla 3,0 ve 2,0 µg/mL). Ekstrahepatik metabolizmaya sahip olmasına karşın propofolün esas eliminasyon organı KC'dir (82, 84). Bu nedenle propofol için farmakokinetik değişikliklerden, kanıtlanmamış olmasına karşın, KC'in sorumlu olduğu düşünülebilir. Ancak bu, izofluran için geçerli değildir. Çünkü izofluran gözardı edilebilir düzeyde (%0,2) metabolize olur (69). Buna bağlı olarak bizim çalışmamızdaki anhepatik fazdaki izofluran konsantrasyonundaki azalma KC'de disfonksiyonuna bağlı izofluran metabolizmasındaki azalma ile açıklamaya çalışmak yetersiz kalacaktır.

Farklı hasta grupları yerine aynı hastanın birbirinin devamı olan farklı fazlarının değerlendirildiği çalışmamızda izofluran konsantrasyonundaki faza göre farklılık başka faktörlerle açıklanmaya çalışılmalıdır. Ancak tüm hastaların operatif takibinde anestezik ihtiyaçla ilgili olan tüm parametrelerde klinik açıdan önemli farklılık saptanamamıştır. Volatil ajanların etkinliğini göstermede kullanılan minimum alveolar konsantrasyonu (MAK) etkileyen önemli faktörlerden biri vücut ısısıdır (45). Vücut ısısındaki her bir derecelik azalma MAK değerinde % 4-5'lik azalmaya yol açar (85). Ancak bizim çalışmamızda tidal sonu izofluran konsantrasyonunun en yüksek olduğu neohepatik fazda vücut ısısı en düşük değer olan 34,7 °C idi.

Literatürde KC nakli olan hastaların operasyonlarının üç farklı fazdaki anestezik ajan olarak izofluran ihtiyacını kıyaslayan bir çalışmaya rastlamadık. Operatif işlemler açısından benzeri olmayan, farmakokinetik açıdan eşsiz bir fırsat yaratan KC nakli operasyonunda gözardı edilecek düzeyde metabolize olan izofluranın fazlar arasında farklı konsantrasyonlarda saptanmış olmasının klinik açıdan birçok nedenle önemli olduğunu düşünmekteyiz. Birincisi, hemodinamik stabiliteyi sağlamanın güç olduğu KC nakli operasyonlarında yüksek düzeyde volatil ajan sorun oluşturabilir (86). Özellikle venöz dönüşün ve kardiyak debinin azaldığı dönem olan anhepatik fazda hemodinamisi sınırda sürdürülebilir olgularda volatil ajanların periferik vazodilatasyona neden olmaları tolere edilemeyebilir. Çalışmamızın sonucuna göre zaten anestezik ihtiyacın azaldığı bu dönemde volatil ajanın konsantrasyonunun azaltılması hemodinamik stabilizasyon gayretlerine katkıda bulunabilir. İkincisi, yüksek konsantrasyonlarda kullanılan volatil ajanın anhepatik dönemde oluşabilecek "overdose"dan korumak için bu etki göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, Wang ve ark'nın vurguladıklarına paralel olarak KC hastalığının şiddeti arttıkça yeterli anestezik derinliği için gerekli volatil ajan konsantrasyonu azalmakta ve KC'in tamamen çıkartıldığı anhepatik dönemde en aza inmektedir.

6. SONUÇ

Hepatik kompozisyon açısından eşsiz bir durum oluşturan KC nakli operasyonları birbirinden farklı üç fazdan oluşur. Tüm operasyon boyunca, anestezi derinliği için 40-50 aralığında BIS değerinin hedeflendiği hastalarda, diseksiyon ve neohepatik dönemlerine göre tidal sonu izofluran konsantrasyonu anhepatik fazda en düşük değere sahiptir. Bu çalışmanın sonucunda bulduğumuz anhepatik fazda anestezi ihtiyacı bu azalmanın mekanizması bilinmemektedir.

7. ÖZET

Giriş ve amaç: Karaciğer (KC) nakli son dönem karaciğer yetersizliğinin ve bazı akut karaciğer yetersizliği olgularının tedavisinde seçilen yöntem olmuştur. Hepatik disfonksiyonun şiddeti ile ters orantılı olarak operasyon sırasında anestezi ihtiyacının değiştiği gösterilmiştir. Peroperatif dönemde ise karaciğer nakli operasyonu üç farklı evrede gerçekleşir: Disfonksiyone KC'in olduğu diseksiyon, KC'in olmadığı anhepatik ve yeni ve sağlam bir KC'in olduğu neohepatik dönem.

Bispektral indeks (BIS) anestezi ve sedatif ajanların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçen işlenmiş bir EEG parametresidir. Bu sayede anestezi derinliği saptanarak anestezi ilacının titrasyonu mümkün hale gelir.

Bu çalışmada, son dönem karaciğer hastalığına sahip olan ve karaciğer nakli ameliyatı yapılacak hastalarda, BIS monitörizasyonu eşliğinde 40-50 düzeyinde BIS hedefleyerek, intraoperatif izofluran ihtiyacının fazlara göre değişip değişmediğini saptamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra karaciğer nakli yapılacak 18 – 65 yaş arasındaki 50 hastada gerçekleştirildi. Operasyon odasına alınan hastalara EKG, periferik oksijen saturasyonu, noninvazif arteriyel kan basıncı ve BIS monitorizasyonu yapıldı. Anestezi induksiyonu 1-1,5 mg/kg lidokain, 3-7 mg/kg tiopental ve 2 mcg/kg fentanyl ile yapıldıktan sonra entübasyon amacıyla 0,2 mg/kg cisatrakuryum verildi. Yarı kapalı sistem kullanılan anestezi idamesinde $FiO_2 = 0,5$

olacak şekilde hava/oksijen içinde izofluran kullanıldı ve konsantrasyonu BIS değeri 40-50 arasında olacak şekilde ayarlandı. Analjezi amaçlı olarak 0,15 mcg/kg/dk remifentanil ve kas gevşetici olarak ise 0,08 mg/kg/sa cisatrakuryum infüzyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonundan sonra hastalarda invazif arteriyel monitörizasyon için sol radial artere 20 G arteriyel kateter yerleştirildi. Sağ internal juguler venden üç yollu santral kateter ile pulmoner arter monitorizasyonu için 8-8,5 F intraducer sheath yerleştirildi. İlk 15 dakikadan sonra, çalışmaya alınan hastalarda kalp atım hızı (KAH), ortalama arteriyel basınç (OAB), ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), vücut ısısı, bispektral indeks (BIS), tidal sonu izofluran konsantrasyonu (ETiso), tidal sonu karbondioksit konsantrasyonu (ETco₂) diseksiyon ve neohepatik fazda 30 dakika, anhepatik fazda ise 15 dakika aralıklarla operasyonun son 30 dakikasına kadar kaydedildi.

Bulgular: Fazlar arasında KAH farklı değilken, AOB, OPAB, BIS, ETco₂ ve vücut ısısı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi. Ancak bu parametrelerin değeri fizyolojik sınırlardaydı ve klinik olarak anlamsızdı. ETiso değeri ise anhepatik dönemde en düşük değere sahipti. Anhepatik faza göre, diseksiyon fazında %5 ve neohepatik fazda %8,6 daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi.

Sonuç: Sonuç olarak, KC nakli sırasında yeterli anestezi derinliği için 40-50 aralığında BIS'in hedef alınan hastalarda, diseksiyon ve neohepatik döneme göre anhepatik fazda en düşük tidal sonu izofluran konsantrasyonu gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Transplantasyonu, Minimum Alveolar Konsantrasyon, Bispektral indeks

8. SUMMARY

Background and aim of the study: Liver transplantation has been a method which is preferred for the treatment of end stage liver disease and some acute liver failure patients. It is demonstrated that the anesthetic requirement is inversely proportional to the degree of hepatic dysfunction during the operation. The liver transplantation operation is performed at three stages in the perioperative period: The dissection phase with dysfunctional liver, the anhepatic phase without liver and neohepatic phase with new and intact liver.

Bispectral index (BIS) is a processed EEG method which measures the hypnotic effects of anesthetic and sedative agents on brain. With this technique, the anesthetic depth is determined and anesthetic drug titration is possible.

We aimed to investigate alterations between the three phases on the requirement of intraoperative isoflurane within the target of 40-50 BIS values on the patients with end stage liver disease who are candidates for liver transplantation in this study.

Materials and methods: This study was performed on 50 patients (18-65 years) who underwent liver transplantation after Faculty Ethics Committee approval. The patients were monitored with ECG, pulse oximetry non-invasive arterial blood pressure and BIS. Anesthesia induction is performed with lidocaine 1-1,5 mg/kg, thiopental 3-7 mg/kg and fentanyl 2 mcg/kg with intravenous route. Cisatracurium 0,2 mg/kg was given for endotracheal intubation. Isoflurane with air/oxygen ($FiO_2 = 0,5$) was used for anesthesia maintenance in the semi-closed system. The isoflurane concentration was set within the range of 40-50 BIS values. Remifentanyl 0,15 mcg/kg/min was infused for analgesia and cisatracurium 0,08 mg/kg/hr was infused for muscle relaxation. After the anesthesia induction 20 G arterial catheter was inserted on the left side for invasive blood pressure monitoring. Three lumen central venous catheter and 8-8,5 F introducer sheath for pulmonary artery monitoring were

inserted in right internal jugular vein. After initial phase (first 15 minutes), the heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), body temperature, bispectral index (BIS) values, end-tidal isoflurane concentration (ETiso) and end-tidal carbon dioxide concentration (ETco₂) were recorded at 30 minutes intervals in dissection and neohepatic phase, at 15 minutes intervals in anhepatic phase, beyond the last 30 minutes of the operation.

Results: There was no difference in heart rate values according to operation phases. There were statistically significant changes of MAP, MPAP, BIS, ETco₂ and body temperature values according to operation phases. However, all of that parameters were in physiological ranges and clinically insignificant. The ETiso values were lowest at the anhepatic phase. The values were 5% and 8,6% statistically significantly lower in the dissection and neohepatic phases, respectively compared to anhepatic phase.

Discussion and conclusion: There was lower end-tidal isoflurane concentration requirement for anhepatic phase compared to the other two phases within the range of 40-50 BIS target values during liver transplantation.

Key words: liver transplantation, minimum alveolar concentration, bispectral index

9. KAYNAKLAR

1. Kazak Z. Karaciğer Transplantasyonunda Anestezi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2009; 2: 14-20. Ü
2. Black S, Mahla ME, Cucchiara RF. Neurologic monitoring. In:Cucchiara RF, Miller ED, Roizen MF, Savarese JJ,eds. *Anesthesia* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1324-50.
3. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text / Atlas of Histology*. W.B.Saunders Company. 1988: p.475-496.
4. Paker Ş. *Histoloji*. 2.baskı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1993: s.361-371.
5. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology a text and atlas*. Third edition. Williams Wilkins. 1995: p.496-524.
6. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*. Aytekin Y çeviri editörü. Eighth edition. Barış kitapçılık. İstanbul. 1998: s.307-319.
7. Fawcett DW, Jensch RP. *Bloom-Fawcett: Concise Histology*. Chapman-Hall USA. 1997: p.211-220.
8. Young B, Heath JW, Stevens A, Lowe JS, Deakin PJ. *Wheater's Functional Histology A Text and Colour Atlas*. Fourth edition. Churchill Livingstone. 2000: p.274-81.
9. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 2nd edition. W.B. Saunders USA 2001 : p.420-32.

10. Tulunay M, Hasdoğın M, Özgencil E, Turhan SÇ. Karaciğır Hastalıklarında Anestezi, In: Morgan, SM, Mikhail, MJ, Murray J. Klinik Anesteziyoloji. 4th Ed. Güneş Tıp Kitabevleri Ankara 2008: s.789-801.
11. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L et all. Hepatic encephalopathy: a review. *Ann Hepatology* 2003; 2: 122-30.
12. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I et all. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998. 28: 45-9.
13. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P et all. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric test. *Hepatology* 1999; 29:1662-7.
14. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin—sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind dinical trial. *Am J Dig Dis* 1978;23: 398—406.
15. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ et all. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 1999;30: 890-5.
16. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4: 266-76.
17. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-54.
18. Remchuk SL, Levine WC, Spesific considerations with liver disease. In: Dunn PF, Ed. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital. 7th ed. Massachusett: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p.64-75.
19. Wiklund RA, Evaluation of patients with hepatic disease. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, Eds. Anesthesiology. 1st ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008: p.216-39.
20. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: Still a major surgical challenge. *Surgery* 1997; 122: 730-6.
21. Sandberg WS, Raines DE, Anesthesia for liver surgery and transplantation. In: Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, Eds. Anesthesiology. 1st ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008: p.1338-78.
22. Kamath PS, Kim R. The international normalized ratio of prothrombin time in the Model for End-Stage Liver disease score: Areliable Measure. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 63-6.

23. Liver Transplantation: Anesthesia. In: Klinck JR, Lindop MJ eds. Anesthesia and Intensive Care for Organ Transplantation. New York: Chapman and Hall Medical; 1998: p.169-99.
24. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation. *New England J Med* 1989;321: 1014-22.
25. Reding R, Goyet JV, Delbeke I et al. Pediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors: comparative results in 90 elective recipients of primary grafts. *J Pediatr* 1999;134: 280-6.
26. Colombani PM, Lau H, Prabhakaran K, Maley W, Wise B, Schwarz K, et al. Cumulative experience with pediatric living related liver transplantation. *J Pediatr Surg* 2000;35: 9-12.
27. Mushlin P, Gelman S, Roizen MF, Fleisher LA. Liver Transplantation. In: Essence of Anesthesia Practice, second ed, WB Saunders Co, Pennsylvania 2002; p.431.
28. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22: 213-29.
29. Calne R. Contraindications to liver transplantation. *Hepatology* 1994;20: 3-4.
30. Alfrey EJ, Dafoe DC, Esquivel CO, et al. Liver Transplantation. In: Jaffe RA, Samuels SI (eds): Anesthesiologists Manual of Surgical Procedures 2ND ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1999: p.494-504.
31. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987, 19: 54-5.
32. William JW, Vera S, Peters TG, et al. Choletatic jaundice after hepatic transplantation: a nonimmunologically mediated even. *Am J Surg* 1986, 151: 65-70.
33. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. United Network of Organ Sharing liver disease severity score committee: Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003, 124: 251-4.
34. Webster NR, Bellamy MC, Lodge JP, et al. Haemodynamics of liver perfusion: comparison of two anesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1994, 72: 418-21.
35. Bellamy MC, Galley HF, Webster NR: Changes in inflammatory mediators during orthoptic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1997, 79: 338-41.

36. Gholson CF, Provenza CM, Bacon BR. Hepatologic considerations in patients with parenchymal liver disease undergoing surgery. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 487-96.
37. O'Beirne HA, Young Y, Thornton J, et al. Desflurane vs isoflurane in liver transplantation: a comparison of outcomes. *Br J Anaesth* 1997; 79: 132.
38. Mandell MS, Lockrem J, Kelley S. Immediate tracheal extubation after liver transplantation: experience of two transplant centers. *Anesth Analg* 1997;84: 249-53.
39. Carton EG, Rettke SR, Plevak DJ, Geiger HJ, Kranner PW, Coursin DB. Perioperative care of the liver transplantation care patient: Part 1. *Anest Analg* 1994; 78: 120-33.
40. Lukin CL, Hein HA, Swygert TH et al. Duration of vecuronium induced neuromuscular block as a predictor of liver allograft dysfunction. *Anesth Analg* 1995; 80: 526-33.
41. Russell SH, Freeman J. Prevention of hypothermia during orthotopic liver transplantation: comparison of three different warming methods. *Br J Anaesth* 1995;74:415-8.
42. Carton EG, Plevak DJ, Kranner PW, Rettke SR, Geiger HJ, Coursin DB. Perioperative care of the liver transplantation patient: Part 2. *Anesth Analg* 1994;78: 382-99.
43. Kaisers U, Langrehr JM, Haack M, Mohnhaupt A, Neuhaus P, Rossaint R. Hepatic venous catheterization in patients undergoing positive end-expiratory pressure ventilation after OLT: technique and clinical impact. *ClinTransplant* 1995;9: 301-6.
44. Baker J, Yost SC, Nieman UC. Organ Transplantation In: Miller DR. Miller's Anesthesia, 6th ed., Philadelphia; 2005: p.2235-7.
45. Ebert J, Thomas. Inhalation Anesthesia. In: Barash GP, Cullen FB, Stoelting KR, Eds. Clinical Anesthesia 5th Ed. Lippincott, Williams&Wilkins Philadelphia 2006: p.384-416.
46. Ledez, KM, Lerman J: The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates. *Anesthesiology* 1987; 67: 301.
47. Mapleson WW: Effect of age on MAC in humans: A meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996; 76:179.

48. Koblin DD. Mechanism of action: Aresthesia. Miller R. D, Churchill Livingstone Camp, Newyork 2000: 48-69.
49. Stevens WC, Kingston HG. Inhalation anesthesia: Clinical.Anesthesia. Barash PG, CuHen BE, Stoelting RK, Lippincott-Raven Publishhers, Philadelphia 1996: p.359-77.
50. Scheller M, Nakakimura K, Fleischer J. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 65: 388.
51. Lutz L, Milde J, Milde LN. The cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73: 125.
52. Scheller M, Todd M, Drummond J. Isofluane, halothane, and regional cerebral blood flow at various levels of PaCO₂ in rabbits. *Anesthesiology* 1986; 64: 598.
53. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger El II et all: The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 434.
54. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistanbe after tracheal intubation *Anesthesiology* 1997; 86: 1294.
55. Kochi T, Ide T, Ismo S, et all. Different effcts of halothane and isoflurane on diaphragmatic contractility in vivo. *Anesth Analgesia* 1990; 70: 362.
56. Lockhart SH, Rampil I, Yasuda N et all. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 484.
57. Yamakage M, Kohro S, Kawamata T et all. Inhibitory effects of four inhaled anesthetics in canine trachel smooth muscle contraction and intracellular Ca⁺² concentration. *Anesth Analgesia* 1993;77: 67-72.
58. Ishibe Y, Gui X, Uno H, et all. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology* 1993; 79: 1348-53.
59. Konrad F, Marx T, Schraag M, Klian J. Combination anesthesia and bronchial transport velocity: Effects of anesthesia with isoflurane, fentanyl, vecuronium and oxygen-nitrous oxide breathing on bronchial mucu transport. *Anaesthesist* 1997; 46: 403.
60. Park K. W, Hearing J. M, Reiz 5, Lowenstein E. Efects of nhalition anesthetics on systemic hemodynamics and the coronary circulation: Cardiac Anesthesia Kaplan J. A, Saunders Comp, 4th Philedelphia, p. 537-64.

61. Merin R, Bernard J-M, Doursout MF et al. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 568.
62. Ebert T, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers: A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; 79: 444-53.
63. Konstadt SN, Reich DL, Thys DM. Nitrous oxide does not exacerbate pulmonary hypertension or ventricular dysfunction in patients with mitral valvular disease. *Can J Anaesth* 1990; 30: 613.
64. Priebe H: Differential effects of isoflurane on regional right and left ventricular performances, and on coronary, systemic and pulmonary hemodynamics. *Anesthesiology* 1987; 66: 262.
65. Kotrly K, Ebert T, Vucins E et al. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60: 173.
66. Atlee JL, Bosnjak ZJ: Mechanisms for cardiac dysrhythmias during anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 72: 347.
67. Weiskopf RB, Eger EI II, Holmes MA, et al: Epinephrine induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during 1-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 1989; 70: 293-8.
68. Buffington C, Ranson J, Levine H, et al. Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 1987;66: 280-92.
69. Slogoff S. Keats AS. Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 1989; 70: 179-88.
70. Donati F, Bevan D. Long-term succinylcholine infusion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58: 6-10.
71. Eliot RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1993; 70: 339-348.
72. Stanski DR, Shafer SL. Measuring Depth of Anesthesia. In: Miller RD (Ed). *Anesthesia* (6th Ed). New York, Churchill Livingstone. 2005: p.1227-65.
73. Tempe KD. In search of a reliable awareness monitor. *Anesth Analg* 2001;92: 802-4.
74. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001. 19: 947-66.

75. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.
76. Bard JW. The BIS monitor: a review and technology assessment. *AANA J* 2001; 69: 477-83.
77. Sandlin D. A closer look at bispectral index monitoring. *J Perianesth Nurs* 2001; 16: 420-2.
78. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 636.
79. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15.
80. Song D, Joshi PG, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:842-48.
81. Tremelot L, Restoux A, Paugam-Burtz C et al. Interest of BIS monitoring to guide propofol infusion during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2008; 27: 975–78
82. Wu J, Zhu SM, He HL, Weng XC, Huang SQ and Chen YZ. Plasma propofol concentrations during orthotopic liver Transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 804—10
83. Wang CH, Chen CL, Cheng KW et al. Bispectral Index Monitoring in Healthy, Cirrhotic, and End-Stage Liver Disease Patients Undergoing Hepatic Operation. *Transplantation Proceedings*, 2008;40: 2489–91
84. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F. Extrahepatic Metabolism of Propofol in Man During the Anhepatic Phase o Orthotopic Liver Transplantation. *British Journal of Anaesthesia*, 1992, Vol. 68, No. 2 183-186
85. Eger II. E I. Age, Minimum Alveolar Anesthetic Concentration, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration-Awake. *Anesth Analg* 2001;93:947–53)
86. Ayoub T, Ahmed K. Liver transplant anesthesia: an update. *Curr Opin Organ Transplant*. Lippincott Williams & Wilkins. California 2003; 8:252–257