

T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

KRİTİK HASTALARDA ANEMİ

VE

KAN TRANSFÜZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr Murat BAĞCI

Doç Dr Perihan ERGİN ÖZCAN

İSTANBUL

2009

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli katkılarını esirgemeyen, kişilikleri, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocalarım başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kutay Akpir olmak üzere, Prof. Dr. Lütfi Telci'ye, Prof. Dr. Serdar Erdine'ye, Prof. Dr. Tuğrul Denkel'e, Prof. Dr.Kamil Pembeci'ye, Prof. Dr. Figen Esen'e, Prof. Dr.Mehmet Tuğrul'a, Prof. Dr. Süleyman Özyalçın'a, Prof. Dr.Emre Çamcı'ya, Doç. Dr. Mert Şentürk'e, Doç. Dr. Gül Köknel Talu'ya, Doç. Dr. Simru Tuğrul'a, Doç. Dr. İ.Özkan Akıncı'ya, Doç.Dr. Tülay Özkan Seyhan'a, tezimin tüm aşamalarında destek ve yardımını gördüğüm Prof. Dr. Nahit Çakar'a, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Doç.Dr. Perihan Ergin Özcan ve Uzm.Dr.Evren Şentürk'e saygımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca asistanlığım boyunca bilgi ve becerilerinden faydalandığım ana bilim dalımızda görevli tüm uzman doktorlara ve asistan arkadaşlarıma, eğitimim süresince sabır ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr.Belma Bağcı'ya, tabiki minik oğlum Eren Bağcı'ya ve üzerimdeki emekleri için aileme teşekkür ediyorum.

Dr.Murat Bağcı, 2009

## İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET	V
SUMMARY	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	31
BULGULAR	35
TARTIŞMA	49
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	65

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Erişkinlerde eritrosit parametreleri için normal değerler .....	7
<b>Tablo 2 :</b> Kritik hastada anemi etyolojisi.....	11
<b>Tablo 3 :</b> Kritik hastalık anemisinde biyokimyasal özellikler .....	13
<b>Tablo 4:</b> Transfüzyona bağlı yan etkiler .....	19
<b>Tablo 5:</b> Araştırmaya katılan hastaların çeşitli özelliklerine göre dağılımları.....	36
<b>Tablo 6:</b> Araştırmaya katılan hastaların giriş nedenlerine göre dağılımları .....	36
<b>Tablo 7:</b> Araştırmaya katılan hastaların yoğun bakıma girişteki Hb değerlerine ve APACHE skorlarına göre dağılımları.....	37
<b>Tablo 8:</b> Araştırmaya katılan hastaların yoğun bakıma girişteki Hb değerlerine ve ilk 24 saatteki SOFA değerine göre dağılımları.....	37
<b>Tablo 9:</b> Araştırmaya katılan hastaların transfüzyon yapılma durumlarının sabah Hb değerlerine göre dağılımı.....	38
<b>Tablo 10:</b> Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların giriş Hb değerlerine göre dağılımı ve mortalite oranları.....	39
<b>Tablo 11:</b> Yoğun bakımda yapılan ES transfüzyon olaylarının endikasyonlarına göre dağılımları.....	40
<b>Tablo 12:</b> Transfüzyondan önceki Hb değerlerinin transfüzyon endikasyonlarına göre dağılımları.....	41
<b>Tablo 13:</b> Transfüzyon yapılan hastaların ES transfüzyon sonuçlarına göre dağılımları .....	42
<b>Tablo 14:</b> Yoğun bakımda yatan hastaların giriş tanılarına ve transfüzyon yapılma durumuna göre dağılımları.....	43
<b>Tablo 15:</b> Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların yoğun bakımda kaldıkları güne göre dağılımları.....	43

<b>Tablo 16:</b> Araştırmaya katılan hastaların yoğun bakıma girişteki hemoglobin değerlerine ve total flebotomi miktarına göre dağılımı.....	44
<b>Tablo 17:</b> Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların yoğun bakım klinik sonuçlarına göre dağılımları.....	44
<b>Tablo 18:</b> Ölen Ve Yaşayan Hasta Gruplarının Özellikleri.....	45
<b>Tablo 19:</b> Transfüzyon yapılan hastalarda, transfüzyon günü ve klinik sonuç ilişkisi.....	46
<b>Tablo 20:</b> Yaşayan ve ölen hastaların toplam ES miktarı açısından karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 21:</b> Total flebotomi ile ilişkili parametrelerin univariate korelasyon analizi.....	47
<b>Tablo 22:</b> Hb değişim miktarı ile ilişkili parametrelerin univariate korelasyon analizi.....	47
<b>Tablo 23:</b> Hb değişim ile ilişkili parametrelerin multivariate regresyon analizi.....	48

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Anemilerin fonksiyonel sınıflandırması.....	10
<b>Şekil 2:</b> Çalışma popülasyonunun tanımlanması.....	35
<b>Şekil 3:</b> Araştırmaya katılan hastaların ortalama sabah Hb değerlerinin dağılımı.....	38
<b>Şekil 4:</b> Transfüzyon yapılan hastaların ortalama sabah Hb değerlerinin dağılımı.....	39
<b>Şekil 5:</b> Transfüzyon yapılan hastaların transfüzyonun yapıldığı ilk güne göre dağılımları.....	41
<b>Şekil 6:</b> Transfüzyon yapılan hastaların en düşük Hb değerlerine göre dağılımları.....	42

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1:</b> O <sub>2</sub> sunum-kullanım grafiği .....	6
--	---

**ÖZET****KRİTİK HASTALARDA ANEMİ VE KAN TRANSFÜZYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yoğun bakım ünitelerinde, özellikle kritik hastaların takibinde anemi genel bir sorun olmakla birlikte kritik hastalardaki aneminin, morbidite ve mortalite üzerine etkileri zayıf olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda transfüzyon eşik değeri sürekli değişiklik göstermektedir. Transfüzyon pratiği ile ilişkili tanımlamalarda, kritik hasta popülasyonunun yeri tam olarak belirlenememiştir.

Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan çalışmamıza, İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde 15/05/08- 15/11/08 tarihleri arasında yatan 167 hasta 1459 YBÜ'si günü takip edilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı postoperatif dönemde (%34,1) ya da solunum yetersizliği (%33,5) tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Transfüzyonların en büyük nedeni (%62,7) düşük hemoglobin (Hb) değeri olarak tespit edilmiş ve transfüzyonların %90'a yakını ilk üç gün içinde yapılmıştır. Transfüzyon yapılanların yapılmayanlara göre yoğun bakımda daha uzun süre kaldıkları, ölüm oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalara transfüze edilen eritrosit süspansiyonu (ES) sayısı arttıkça, mortalite oranlarının da arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda anemi ciddiyetindeki artışın sebeplerinden biri olarak, yoğun bakım sürecinde takip amaçlı alınan flebotomi miktarının da etkili olduğunu bulduk ve flebotomi miktarı ile eritrosit transfüzyon miktarı arasındaki ilişkiyi saptadık. Tek değişkenli korelasyon analizinde flebotomi miktarı ile toplam transfüzyon miktarı arasında ilişki olması, bize hemoglobin değişiminde minimal bir değişim bile olduğunda, yoğun bakımda takip edilen hasta grubunda transfüzyonun gecikmeden yapıldığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda hastaların YBÜ'si kalış gün sayısı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı arttıkça, flebotomi miktarının da arttığını saptadık. Ünitimizde günlük tetkik amaçlı alınan kan miktarı, litaretürdeki ortalamanın altında olup, YBÜ'si günü başına ortalama 19.2 ml. olarak bulundu. Bunun sebebi olarak hekimlerin mali disiplin uygulamaları, gereksiz tetkik istekleri açısından uyarılması ve konuyla ilgili literatürlerin hekimlerce dikkate alınması olarak düşünülebilir. Ancak bulduğumuz bu flebotomi miktarının bile literatürdeki bilgiler ile paralel olarak, anemiye olumsuz katkısı olduğu kanısındayız.

Hastalardaki anemi şiddetini tanımlamda kullandığımız, Hb değişimi; YBÜ'si gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi ve toplam flebotomi ile zayıf biçimde korole olmakla birlikte, her birinin Hb değişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptadık. Bu durum

yoğun bakım süreçlerinde kısıtlayıcı strateji geliştirmemizi, erken weaning planlanmasını ve gereksiz tetkiklerden kaçınmamızın her birinin anemiyi önlemede bize yardımcı bir unsur olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda saptadığımız pretransfüzyon Hb değeri 7,6 olmakla birlikte, endikasyon verilen 295 transfüzyon olayının dağılımları incelendiğinde; 2/3 gibi büyük oranda transfüzyon eylemi, pretransfüzyon Hb değeri 7-10 arasında iken yapılmıştır. Birçok hekimce, transfüzyon eşik değeri olarak teorikte kabul edilen 7 ve altında, yalnızca 89 transfüzyon eylemi uygulanmış olup, 206 transfüzyon eylemi ise hekimin hastaya özgü klinik yaklaşımla verdiği kararlarla uygulanmıştır.

Sonuç olarak; hekimler, hastaların bireysel olarak anemiyi kompanse ve tolere etme yeteneğini hesaba katmalı, transfüzyon endikasyonunu belirlemeli ve sadece Hb değerini temel alarak transfüzyon kararı vermemelidir. Transfüzyonun; immunolojik ve inflamatuvar sonuçlarıyla birlikte risk ve yararlarında düşünülerek en uygun nokta belirlenmelidir.

**SUMMARY****EVALUATION OF ANEMIA AND BLOOD TRANSFUSIONS  
IN CRITICALLY ILL PATIENTS**

In intensive care (IC) units, anemia is a common problem especially in critically ill patients, however the effect of anemia on mortality and morbidity has been defined as “weak”. Continuous transfusion values differ in various studies. In the definitions related to transfusion practice, the place of critically ill patients is not clear yet.

In our prospective and observational study we have investigated 167 patients who admitted to İstanbul Faculty Of Medicine IC Unit between the dates 15/05/08- 15/11/08 and 1459 IC unit days. Most of the patients were admitted to the IC unit either postoperatively (34,1 %) or with the diagnosis of respiratory failure (33,5%). We found that the low Hb values were the most common cause of transfusions (62,7 %) and 90 % of the transfusions took place in the first three days. The patients, who had transfusions, stayed in IC unit significantly longer than the other patients, who had no transfusion. Mortality rate of these patients were found also significantly higher. We figured out that when the number of ES increased, the mortality rate got higher.

In our study we found that one of the causes of the severity of anemia was the flebotomy (the therapeutic removal of blood, usually from a vein) for the follow-up the patients. We determined the correlation between the amount of flebotomy and the amount of ES given to the patients. The relation between the amount of flebotomy and the total transfusion amount in the one variable correlation analysis showed us the fact that even with a minimal change in Hb values, trasfusion is given to the patients immediately in IC units. Also we found that when the lengths of stay in IC unit and the need for mechanical ventilation increased, the amount of flebotomy increased. In our IC unit the amount of blood removed from the patients per day were lower than the mean written in the literature and it was found 19,2 ml per day in the IC unit. We can explain this result because of the doctors’ financial discipline practice, warnings about the ineffective costs and following the current related literature. But we think that even this amount of flebotomy anemia is effected negatively correlated to the actual articles.

Although the Hb change what we use for the definition of the severe anemia correlated weakly with the lengths of stay in IC unit, mechanical ventilation time and total amount of flebotomy, all of them were found to be the independent determinant of this Hb change. This

## VIII

result showed the limiting strategies in IC units, early weaning planning and the evading ineffective examinations help us in the prevention of anemia.

The pretransfusion Hb values were determined as 7,6 in our study, but when we analysed the 295 transfusions with the indication; most of the transfusions, like 2/3, occurred when the Hb values were between 7-10. By many physicians, as a transfusion threshold of 7 and under admitted theoretically in 89 transfusion actions applied only to the 206 actions, the physician's patient-specific clinical transfusion approach was applied to his decision.

In conclusion, physicians, patients' anemia as an individual ability to compensate and tolerate should take into account, must be identified and only indications of transfusion Hb value based decision should not be transfused. The optimum point must be determined as keeping the risk of immunologic and inflammatory side effects and the benefits of transfusion in mind.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, kritik hastalarda sık karşılaşılan ve önemli bir sorundur. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) transfüzyon sık uygulanmaktadır. Transfüzyonların nedenleri, etkileri ve sonuçları ile ilgili pek çok çalışma yayınlanmıştır (1-4). Kritik hastaların önemli bir kısmında, yoğun bakım ünitesine kabul sırasında anemi mevcuttur. Bu hastaların, yoğun bakım izlemleri sürecinde bir çok faktöre bağlı olarak anemi insidansı artmakta veya var olan anemi derinleşmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde hastanın kabulünden 3 gün sonra hastaların % 95'inde anemi tespit edildiği bildirilmiştir (1,5-10).

Kan transfüzyonu ihtiyacı; yoğun bakımlarda (YB) ileri yaştaki hastaların kronik hastalıklarında artış olması, yaşam destek teknolojisinde ilerleme, yoğun bakımlarda tedavi edilen hastaların sayısı ve hastalık şiddetinin artması, cerrahi ve travma hastalarının yoğun bakım koşullarında daha ileri düzeyde tedavi edilebilmelerine bağlı olarak artmaktadır (5,6,10).

Kritik hastalardaki anemi nedenlerini değiştiren pek çok faktör mevcuttur. Bu faktörlerin anemiye katkısı ve tedavide kullanılan yaklaşımlar çeşitli çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Tanı amacıyla kritik hastalardan kan alınması gözardı edilen ancak aneminin en önemli nedenlerinden biridir. Bu miktar çalışmalarda ortalama 40-41 ml/gün olarak bildirilmiş olup, tanı amaçlı flebotomiler ile eritrosit transfüzyon miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir (5,6,11-18). Kritik hastalardaki aneminin bir çok nedene bağlı olması nedeniyle hastaların % 29'unda klinisyenlerce endikasyon belirlenmeden transfüzyon yapıldığı, çok fazla transfüzyon yapılan yoğun bakım hastalarında mortalitenin de yüksek olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (13,14,15). Yine aynı çalışmalarda transfüzyon yapılan ES ünite sayısı ve YBÜ'de kalış süresi ile ortalama SOFA skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiş, hastaların APACHE 2 skorlarının yüksek olduğu ve yatış sürelerinin uzun olduğu vurgulanmıştır (8,11,19).

Günlük olarak bakıldığında dahili YB hastalarının %16'sına, cerrahi YB hastalarının %27'sine kan transfüzyonu yapılmaktadır (20). Kan ürünlerinin transfüzyonu, endikasyon dahilinde kullanıldıklarında hayat kurtarıcı olabilmektedir. Ancak, immunomodülasyon etkisi ile ortaya çıkabilecek otoimmün hastalık ihtimali, kanser nüksü ve nozokomiyal enfeksiyon riskinde artış ihtimali, kan transfüzyonunun güvenilirliğini etkilemiştir. Ayrıca YB hastalarının ağır klinik tabloları nedeniyle transfüzyon esnasında ortaya çıkan reaksiyonlar ve komplikasyonlar da maskelenebilmektedir.

Kritik hastalarda anemiye tolerans; hastanın klinik durumu, eşlik eden komorbiditeler ve dolaşan volüme bağlı olarak değişmektedir. Dolayısıyla hastaların transfüzyon gereksinimleri ve hangi düzeyde transfüzyon yapılması gerektiği hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu konuyla ilgili pek çok çalışma bildirilmiştir (5,7,21-25). Örneğin; Chohan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ES transfüzyon eşiği 7.8 olarak bildirilirken, Corwin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8.6, Vincent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8.4, Rao MP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8.5 olarak belirtilmiştir. Önemli bir çalışma olan TRICC (Transfusion Requirements In Critical Care) çalışmasından sonra oluşturulan transfüzyon kılavuzlarında genel olarak 7-9 arası eşik değer olarak tavsiye edilmiştir (26-28).

Yoğun bakım ünitelerinde transfüzyon tedavisi, potansiyel komplikasyonların anlaşılması ve transfüzyon ihtiyacını azaltan ilaçların üretilmesiyle, gelişmekte olan bir alandır. Transfüzyonun sepsis, ABO kan uyumsuzluğu ve daha birçok komplikasyonu olduğu için yoğun bakım hekimi, transfüzyonu en aza indirgeyen alternatif tedaviler hakkında yeterli bilgi sahibi olmalıdır. Tüm dünyada transfüzyon ile ilgili çalışmalara bakıldığında yoğun bakımdaki uygulamalar açısından ortak bir görüş benimsenemediği görülmektedir (6). Bu konuyla ilgili ülkemiz şartlarında ortak bir görüş birliği oluşturulması amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızın amacı; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD'da anemi ve transfüzyon insidansını tanımlamak, kritik hastalarda transfüzyon için kullanılan eşik Hb değerini bulmaya çalışmak, transfüzyonun potansiyel yararlarını ve transfüzyonla ilişkili riskleri ortaya koymak ve transfüzyonun klinik sonuçlarla olan ilişkisini değerlendirmektir. Ayrıca tanı amacıyla, kritik hastalardan alınan kan miktarının anemiye olan katkısı araştırılmıştır. Yine verilen ES ünite sayısı, YBÜ'de kalış süresi, yatışlarındaki fiziki durumlarını değerlendirmek için kullanılan "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)" ve giriş "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)" skorları ile hastalık şiddetinin, anemiye olan katkısı da incelenmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### TRANSFÜZYONUN TARİHİ

Savaşlar ve akan kanlar ilk insandan beri vardır. Kan bir yandan iğrençliğin ve kötülüğün sembolü gibi görülürken bir yandan da kutsal sayılmıştır. İnsanlık tarihinde, kanın hep mucizevi bir yönü olduğu düşünülmüş; onu içerek, içinde yıkanarak ve daha sonra naklederek hastalıklardan arınılabileceği, hatta yaşlanmanın engellenebileceği görüşü çok eski yıllara, Hipokrat öncesi döneme dayanmaktadır. Kayıtlardaki ilk kan nakli, köpekler arasında (1666) Richard LOWER tarafından gerçekleştirilmiştir. 15 Haziran 1667 de insana ilk kan nakli (Kuzu kanı) Jean-Baptiste Denis tarafından gerçekleştirilmiştir. 19. yüzyıl transfüzyon tarihinin başlangıcı olarak görülür. Dr.James Blundell (1818) doğum sonrası kanama geçiren hastasına, hastanın kocasından enjektör ile aldığı kanı nakletmiştir. Blundell 1825-1830 arasında 10 transfüzyon gerçekleştirmiş ve bunların 5'i başarılı olmuştur. Bu yüzyıldaki nakillerin çoğunlukla başarısız olduğu görülür. Sonraki dönemleri incelediğimizde; 20.yy ın başında kan gruplarına ait önemli gelişmelere paralel olarak, kanın uzun süre saklanabilmesine yönelik çözümler gündeme gelmiştir.

1914 Richard Lewisohn bir kan pıhtı önleyicisi olan sodyum-sitratın kan nakillerinde kullanılmasını önererek günümüz kan bankacılığının temellerini atmıştır.

1917 ABD de askeri hekim Oswald Hope Robertson, sitrat-glukoz çözeltisi eklediği O grubu kanları depolayarak, I.Dünya savaşında pek çok askerin yaşamını kurtarmıştır.

1938 Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde transfüzyon yapılmıştır.

1940 Karl Landsteiner Rh sistemini bulmuştur.

1957 Ankara ve İstanbul'da Kızılay Kan Merkezleri açılmıştır.

1992 HIV-1 ve HIV-2 antikor testleri kullanılmaya başlanmıştır.

1996 Anti-HCV zorunlu tarama testi olarak kabul edilmiştir.

İşte tıp tarihinde kan ve kan transfüzyonunun kısa öyküsü...Yıllar içinde tıbbın bu önemli dalında ciddi bilimsel gelişmeler kaydedildiğini görüyoruz; bu konudaki en çarpıcı örnek, Kanada-McGill üniversitesinden Felice D'Agnillo ve Thomas Chang tarafından geliştirilen yapay kan ürünleri projesidir. Yapay kan kavramı bir yılda tüm dünyada 100 milyon ünite kan gereksinimi bulunduğu ve bir çok bölgede donör bulma sıkıntısı yaşandığı göz önüne alındığında oldukça çarpıcı bir gelişme olarak nitelendirilebilir. Öte yandan geliştirilen duyarlı tanı tekniklerinin; konu ile ilgili bilinmeyenleri azaltma yerine, listeye yeni sorunlar

ilavesine yol açtığı da bir gerçektir (29,30).

## DOKU OKSİJENASYONU

Dokularda aeorobik metobolizma oksijen sunumuna bağlıdır ve enerji üretiminin temel yoludur. Vücuda alınan oksijenin % 90'ı sitokrom oksidaz enzimi tarafından kullanılır (31). Dokuların canlılığını sürdürebilmesi için oksijenin atmosferden dokulara verilmesi şarttır. Bu solunum ve kardiyovasküler sistemin birlikte çalışması ile başarılır.

Oksijenin (O<sub>2</sub>) dokulara iletiminde;

- Akciğerlerce oksijenin alınması,
- Oksijenin kana transferi,
- Kanda oksijenin taşınması,
- Dokulara oksijenin getirilmesi,
- Dokulara oksijenin geçişi basamakları mevcuttur. Bu basamakların başarı ile gerçekleşmesi gereklidir. Herhangi bir noktadaki bozukluk dokunun oksijenlenmesini bozarak hipoksiye yol açar. Oksijen atmosferden kana ve kandan dokulara parsiyel basınç farkı ile geçer. Belirli noktalardaki oksijen parsiyel basınçları; atmosferde 159 mmHg, trakeada 149.5mmHg, alveollerde 105 mmHg, arter kanında 98 mmHg, interstisyel dokuda 60 mmHg, hücre içinde 25 mmHg ve mitekondride 1 mmHg şeklindedir. Hücre içindeki oksijen basıncının 1.5 mmHg dan fazla olması metobolik olaylar için yeterli olmaktadır (32). Atmosferde 159 mmHg olan PO<sub>2</sub>'nin kademeli şekilde düşerek mitokondride 1-2 mmHg olması sürecine 'oksijen kaskadı' denir (33).Yüksek parsiyel basıncı nedeni ile oksijen alveolden sürekli olarak kapiller içine geçer. Bu olay sürekli olduğundan alveoler oksijen basıncı PaO<sub>2</sub>'den bir miktar yüksektir. İnspire edilen gazdaki oksijen oranı yükselirse alveoler O<sub>2</sub> parsiyel basıncı da yükselir.

Arteryel kanda oksijenin % 97'si hemoglobine bağlı halde, %3 'ü plazmada erimiş halde taşınır. Bir Hb molekülü dört adet O<sub>2</sub> molekülünü bağlar. Pulmoner kapillerde olduğu gibi, PO<sub>2</sub> yüksek olduğu zaman oksijen Hb'ne bağlanır, fakat doku kapillerinde olduğu gibi PO<sub>2</sub> düşük ise oksijen Hb'den ayrılır. Bu olay, oksijenin akciğerlerden dokulara taşınması için temeldir. Tamamıyla satüre olmuş Hb'in her 1 gr'ı 1,34 ml oksijen bağlar. Oksijenin hemoglobine bağlanma oranı 'oksijen saturasyonu' olarak adlandırılır; [ % saturasyon = 100 x (arteryel O<sub>2</sub>-erimiş O<sub>2</sub> ) / O<sub>2</sub> kapasitesi] formülü ile hesaplanır (34). Oksijen kapasitesi, hemoglobine bağlanabilecek maksimum oksijen miktarıdır. PO<sub>2</sub> değişimine karşı, hemoglobinin oksijenle saturasyonunu (%) gösteren grafiklere 'hemoglobinin saturasyon eğrisi' veya 'oksihemoglobinin dissosiasyon eğrisi' denir. Eğri S şeklindedir. Eğri 10-60

mmHg arası dik bir görünüme, 70-100 mmHg arası plato görünümüne sahiptir. Plato, dokulara O<sub>2</sub> sağlanmasında emniyet faktörüdür. Hemoglobinin O<sub>2</sub> saturasyonu 40 mmHg PO<sub>2</sub> altında %75, 60 mmHg PO<sub>2</sub> altında % 90 olduğu gösterilmiştir (35). Hemoglobin konsantrasyonu oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisinin eğimini, dolayısıyla da akciğer ve dokulardaki difüzyon eşitliğini belirleyen faktördür. Hb konsantrasyonunda veya kan akımında oluşan değişiklikler hem konvektif hem de diffüzyon olayları etkileyerek dokuya ulaşan O<sub>2</sub> miktarını değiştirirler (36). Hb'nin % 50'sinin saturasyonu için gerekli oksijen basıncı 'P50' olarak adlandırılır ve normal koşullarda 26.5 mmHg'dır. Yüksek P50, disosiyasyon eğrisinin sağa kaydığını gösterir. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi; asidoz, anemi, hiperkapni, hipertermi, 2,3 difosfogliserat (DPG) düzeyinde artma ile sağa kayar. Alkaloz, hipotermi, hipokapni, 2,3 DPG düzeyinde azalma, metHb ve fetal Hb varlığında eğride sola kayma gözlenir (33).

Anemiyi değerlendirmek için anemi fizyopatolojisini iyi anlamak gerekir. Bunun için aşağıda belirtilen tanımlamalara ihtiyaç vardır:

### **O<sub>2</sub> Sunumu**

O<sub>2</sub> sunumu (DO<sub>2</sub>), dokulara ulaştırılan O<sub>2</sub> miktarını ifade eder. DO<sub>2</sub>; 100 ml kanda bulunan O<sub>2</sub> miktarı olarak gösterilir ve  $DO_2 = (CaO_2) \times (CO) \times 10$  formülü ile hesaplanır. [Kardiyak Output (CO) (L/dk), Arteryel oksijen içeriği (CaO<sub>2</sub>) (ml/100ml)]

Arteryel Oksijen içeriği;  $CaO_2 = (Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (0.0031 \times PaO_2)$  formülü ile gösterilir. [SaO<sub>2</sub> = Arteryel oksijen saturasyonu (%), Hb'nin oksijen taşıma kapasitesi = 1.34 g/dl, plazmada 37 C'de oksijenin erirlik katsayısı = 0.0031 ve Parsiyel O<sub>2</sub> basıncı (PaO<sub>2</sub>)]

### **O<sub>2</sub> Tüketimi**

O<sub>2</sub> tüketimi (VO<sub>2</sub>), dolaşımdan O<sub>2</sub> alma hızını ifade eder.  $VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times (CO) \times 10$  formülü ile hesaplanır. Venöz kandaki oksijen miktarı;  $CvO_2 = (SvO_2 \times Hb \times 1.34) + (0.0031 \times PvO_2)$  formülü ile gösterilir. (SvO<sub>2</sub>: mix venöz O<sub>2</sub> saturasyonu)

### **O<sub>2</sub> Ekstraksiyonu**

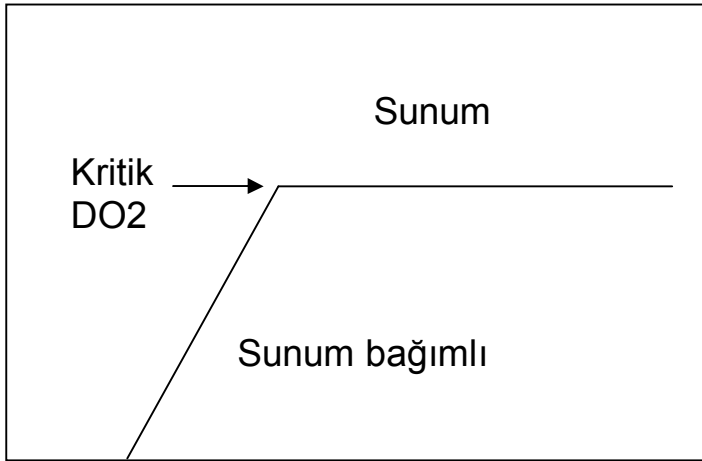
Oksijen ekstraksiyonu; kullanılan O<sub>2</sub> 'nin sunulan O<sub>2</sub>'ye olan oranını ifade eder. O<sub>2</sub>ER; O<sub>2</sub> sunumu ile tüketimi arasındaki denge hakkında bilgi verebilir.

$VO_2 / DO_2 = SaO_2 - SvO_2 / SaO_2$  formülü ile hesaplanır. Normal koşullar altında O<sub>2</sub>ER; %20 ile %30 arasındadır. [ DO<sub>2</sub> (800 ile 1200 ml/dk) ile VO<sub>2</sub> (200-300 ml/dk) değerlerindedir.]

Oksijen sunumu; Hb konsantrasyonu, Hb değerinin saturasyon yüzdesi ve kalp debisine

bağlıdır. O<sub>2</sub> sunumundaki düşüş; dokudaki oksidatif metabolizmayı engeller ve anaerobik metabolizmaya kaymaya neden olur. Aktif kanama olmayan hastalarda Hb 7 gr/dl' ye kadar tolere edilebilir (25). Son yıllarda hastanın kliniği ile birlikte dokunun oksijen ihtiyacının karşılanmasının esas alınması gerektiği vurgulanmaktadır (23).

Eğer DO<sub>2</sub> ve VO<sub>2</sub> dengedeysen; hücrelerin gereksinimi karşılanır, normal metabolik süreçler engellenmeden çalışır ve anaerobik metabolizma en aza indirilir. Normal koşullarda O<sub>2</sub> tüketimi; O<sub>2</sub> sunumuna değil gereksinimine bağlıdır. Sunum biraz azaldığında doku O<sub>2</sub> ekstraksiyon oranı artarak bu azalma telafi edilir. Ancak bu azalma belli bir noktaya (kritik DO<sub>2</sub>) geldiğinde, tüketim sunuma bağımlı hale gelir (Grafik 1). Hüresel düzeydeki hipoksi ve şokun anlaşılmasında kritik DO<sub>2</sub>'nin anlaşılması önemlidir. Sepsis, ARDS, çoklu organ yetersizliğinde O<sub>2</sub> tüketimi büyük oranda sunuma bağımlı hale gelmiştir. Buna 'patolojik sunum bağımlılığı' denir (33).



**Grafik 1: O<sub>2</sub> sunum-kullanım grafiği**

O<sub>2</sub>'nin arteryel sistemden dokuya difüzyonunda mikrovasküler sistemin önemli rolü vardır. Fonksiyonel bir mikrovasküler sistem kandan dokulara O<sub>2</sub> sunumu azaldığında doku oksijenasyonunun korunmasını sağlayabilir (37). Küçük arterler ile büyük arteriyollerin sempatik vazokonstriksiyon ve rejyonel faktörlerin kontrolünde olduğu; daha küçük damarların ise metabolik oteregülasyon ile kontrol edildiği belirlenmiştir. O<sub>2</sub> sunumu-kullanımı dengesinin bozulduğu sepsiste de esas olarak mikrosirkülasyonun bozulduğu, oteregülasyonun fonksiyonunu yitirdiği bildirilmiştir (38).

## ANEMİ TANIM

Anemi, kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma ile karakterizedir. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin dolaşımdaki kırmızı kan hücreleri tarafından belirlendiği göz önüne alınırsa, anemi eritrosit kitlesindeki azalma olarak da tanımlanabilir. Eritrosit hücre kitlesi 'kromla işaretlenmiş otolog eritrositler' kullanılarak ölçülür. Eritrosit hacmini klinikte ölçmek zor olduğundan, aneminin klinik tanımı, tüm kandaki Hematokrit (Hct) ve Hb yoğunluğunun belirlenen düzeylerin altına inmesi olarak tanımlanır (Tablo 1). Yaş, cins, gebelik ve belli çevresel faktörler (yükseklik gibi), bu değerleri belirlerken hesaba katılmalıdır.

**Tablo 1: Erişkinlerde eritrosit parametreleri için normal değerler (39)**

	<b>Eritrosit hacmi</b>	<b>Hemoglobin</b>	<b>Hemotokrit</b>
<b>Erkek</b>	26 ml/kg	13.5 -18 gr/dl	% 40-54
<b>Kadın</b>	24 ml/kg	12-16 gr/dl	%38-47

Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) anemi tanımında ise; erişkin erkeklerde Hb < 13 g/dl (Hct<%39) ve gebe olmayan kadınlarda Hb<12 g/dl (Hct<%36) olması olarak kabul edilmiştir (40). Kritik hastalarda ise aneminin ciddiyetini belirleyecek, üzerinde anlaşılmalı değerler bulunmamaktadır (9). Verilen sınırlar toplumun %95'ini (aritmetik ortalama  $\pm$  2 standart sapma) kapsamaktadır. Yani, her iki uçta %2.5 oranında insan, düşük/yüksek değerlere sahip olmamalarına karşın, bu sınırların dışında kalmaktadırlar. Bu noktanın, alt sınırın biraz altındaki sonuçları değerlendirirken hatırlanması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda, hastaların YBÜ'ne giriş Hb konsantrasyonu ortalamaları 11.3-12.2 g/dl arasında bildirilirken; bir çalışmada hastaların 2/3'ünün giriş Hb değerlerinin 12 g/dl'nin altında olduğu; diğer bir çalışmada ise hastaların %29'unun giriş Hb değerlerinin 10 g/dl'nin altında olduğu bildirilmiştir (1,5,21,41). YBÜ'de transfüzyona başlamanın en sık nedeni, düşük Hb düzeyidir. Yapılan transfüzyonlardan oksijen sunumunu artırmak yönünde beklenti olmasına rağmen pek çok çalışmada aksi yönde sonuçlar vardır. Ancak yoğun bakım hastalarının sıvı dengesi göz önüne alındığında laboratuvar olarak tespit edilen anemi yanıtıcı olabilmektedir. Plazma hacminin artışı (hidrasyon vb.), Hct ve Hb yoğunluğunu düşürerek

bize anemi oluştuğunu düşündürür. Oysa kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi (eritrosit hacmi) değişmemiştir. YBÜ'lerinde sıvı dengesinin değişken ve diüretiklerin yaygın olarak kullanımının da kan volümü üzerinde, dolayısıyla kandaki Hb konsantrasyonları üzerinde etkisi olabilmektedir (42). Buna karşılık plazma hacmini arttıran durumlarda ( gebelik, büyük splenomegaliler vb.) kanda Hb miktarı normal olsa bile hasta anemik olarak değerlendirilebilir. Akut kan kayıplarından sonra ise total kan hacmi azaldığından, kanamayı hemen izleyen saatlerde anemi saptanmaz. Ancak plazma hacmi artmaya başlayınca anemi görülmeye başlar.

### **ANEMİDE FİZYOLOJİK KOMPANSASYON**

Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben organizma, mevcut hemoglobini en etkili bir şekilde kullanmak için bazı kompensatuar mekanizmaları harekete geçirerek dokulara yeteri kadar oksijen sağlamaya çalışır:

1. Eritrositler tarafından dokulara verilen oksijen miktarı artırılır. Bu durum eritrosit Hb'i ile birleşen ve onun oksijene affinitesini azaltan 2,3 DPG düzeyinin artırılmasıyla sağlanır. Oksijen dissosiasyon eğrisi sağa kayar ve oksijen serbest hale geçer (43).
2. Kanın viskozitesi, eritrositlerin kandaki yoğunluğuna bağlıdır. Ağır anemide kanın viskozitesi düşer. Bu, periferik damarlarda kan akımına direnci azaltır, bu yüzden normalden daha fazla kan dokulardan geçerek kalbe döner, dolayısıyla kalbin debisi artar. Ek olarak sempatik sistemin inotrop etkisindeki artış da, output artışına yardım eder (44). Hipoksi gelişirse, periferik damarlarda vazodilatasyon etkisi ile kalbe dönen kan miktarını daha da artırır ve kalp debisi normalin üç-dört katına ulaşır. Böylece aneminin önemli etkilerinden birisi kalbin debisinin artması kadar, kalbin pompalamaya bağlı iş yükünün artmasıdır (45). Bu dilusyonel anemide, preload korunursa anemi iyi bir şekilde tolere edilebilir (43).
3. Total kan hacmi; dolaşımın etkin bir şekilde devamlılığını sağlayabilmek için, plazma hacminin artırılmasıyla normal veya normale yakın düzeyde tutulur. Akut kan kayıplarından hemen sonra dokulardan çıkan sıvı hızla dolaşıma geçer ve kan hacmini normale döndürür. Kronik anemilerde ise kan hacminin ayarlanması sürekli bir şekilde yapılır.
4. Kan akımı düzenlenir. Akım, oksijen ihtiyacı az olan dokulardan, oksijen ihtiyacı fazla olan dokulara doğru yöneltilir. Böylece beyinde ve iskelet kaslarında kan akımı artarken, deride kan akımı azalır.

Yukarıda sayılan kompensatuar mekanizmalar; kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmanın yol açtığı etkileri karşılayamayınca dokularda hipoksi oluşmaya başlar.

Anemili bir hastada semptom ve bulgular; Hb düzeyi, aneminin oluş hızı, hastanın yaşı ve kardiyovasküler sisteminin durumuna bağlı olarak değişir. Kısa bir süre içinde gelişen anemilerde (büyük kan kayıpları, akut hemolizler vs.) semptom ve bulgular daha ağırdır. Yavaş gelişen anemilerde ise organizma düşük Hb düzeylerine uyum sağlayabildiği için semptom ve bulgular belirgin olmayabilir. Bu bulgular aktivite halindeki iskelet kasları, kalp ve merkezi sinir sistemi gibi oksijen gereksinimi fazla olan dokularda daha belirgin olarak kendisini gösterir.

### **ANEMİ SINIFLANDIRMASI**

Anemi tanısı; rutin laboratuvar test sonuçlarına dayalı bir algoritma ile düzenlenebilir (Şekil 1). Birinci basamak; eritropoetindeki anomaliyi üç defektten birine sokmaktır. Bu aşamada tam kan sayımı ve retikülosit indeksi kullanılır. [ Retikülosit sayımı, temel olarak anemiye ve hipoksiye ilik yanıtının olup olmadığını ayırt etmek için kullanılır. Üretim indeksi = Mutlak retikülosit sayısı / 2 (periferik yaymada polikromazi görüldüğünde) ]

1. Eritrosit üretiminde yetersizlik; Eritrosit morfolojisinde çok az değişiklik ile retikülosit üretiminde düşme ile karakterizedir.
2. Hücre maturasyonunda anomali; Makrositik veya mikrositik eritrosit morfolojisine ek olarak retikülosit üretim indeksinde düşmeye sebep olurlar.
3. Eritrosit yıkımında artış; Morfolojide değişiklik olmadan retikülosit indeksi 3 kattan daha fazla artar.

Herhangi bir aneminin tedavisi tanıya dayanmalıdır. Çeşitli ajanların aynı anda verildiği ilk atış tedavileri, kesin tanıyı neredeyse imkansız hale getirebilir. Klinisyen gerekli laboratuvar testleri elde edilene kadar tedaviyi başlatmamalıdır. Yine de hasta fizyolojik olarak stabil değilse tedavi geciktirilmemeli ve gerekirse süratle eritrosit süspansiyonu vermek gerekebilir. Ancak masif transfüzyonun; tam kan sayımı, retikülosit sayımı, serum demir çalışmaları ve ilik morfolojisi gibi testlerin sonuçlarını etkileyeceği ve örteceği unutulmamalıdır.

**Hb < 12 g/dl**

TKS

Retikülosit indeksi

**Normositik**

Rİ &lt; 2

**Makrositik Veya Mikrositik**

Rİ &lt; 2

**Normositik**

Rİ &gt; 3-5

**Hipoproliferatif**

(Üretim↓)

**Maturasyon defekti**

(İnefektif)

**Hemolitik**

↑Yıkım

**İlik hasarı****Stoplazmik defekt****Kan kaybı**

Talasemi,

**İntravaskülerhemoliz**

Demir eks.

**Otoimmün hast.****Demir eksikliği**

Sideroblastik

**Hemoglobinopati****Metabolik/membran****↓Stimulasyon****Nükleer maturasyon defekti**

Renal hast.

Folat eks.

İnflamasyon

Vit.B<sub>12</sub> eks.

Metabolik hast.

Refraktör anemi

**Şekil 1: Anemilerin fonksiyonel sınıflandırması****KRİTİK HASTADA ANEMİ NEDENLERİ**

Kritik hastalarda anemi etyolojisi, genellikle multifaktöriyeldir ve bu nedenleri birbirinden ayırt etmek güçtür (Tablo 2). Aneminin en sık nedenleri, tanısal testler için sık kan alımı, gizli gastrointestinal kanama, böbrek replasmanı tedavisi, cerrahi girişimler ve travmatik yaralanmalardır. Diğer faktörler ise kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresinin kısalması, demir, folat ve vitamin B12 eksikliğidir. Bunların yanı sıra yoğun bakım hastalarında endojen eritropoetin üretiminin baskılanması ve kemik iliği tarafından üretilen kırmızı kan hücreleri üzerine enflamatuvar sitokinlerin doğrudan inhibitör etkileri nedeniyle eritropoezin bozulmasıdır (13).

Anemi, kritik hastalarda kötü prognozla ilişkili bulunmaktadır. Bu yüzden kritik hastalarda sık transfüzyon yapılmaktadır. Ancak sık kan transfüzyonu da yüksek morbidite ve

mortaliteyi beraberinde getirir (23,46). Yapılan bir çalışmada, yoğun bakım hastalarının %65'ine akut kan kaybı olmaksızın kan transfüzyonu yapıldığı ve bunların %63'ünde anemiye açıklayacak belirli bir neden bulunamadığı gösterilmiştir (6).

**Tablo 2 : Kritik hastada anemi etyolojisi (9,43)**

KRONİK ANEMİ (önceden var olan)

KAZANILMIŞ ANEMİ

1. Hemodilüsyon
2. Kan kaybı ( Cerrahi ve travma, GIS kanama ve diğer)
3. Kan örneği alınması
4. Anormal demir metabolizması
5. Proinflamatuvar sitokinler
6. Eritropoetin eksikliği ( Eritrosit üretiminde azalma)
7. Nutrisyonel eksiklik

**1.Hemodilüsyon;** Kritik hastalarda sıkça intravasküler hipovolemiye bağlı sıvı resusitasyonu gerekmektedir. Standart klinik ölçümlerde anemi tanısı için Hb ve Htc kullanılmaktadır. Oysa bu değerler plazma volüm değişikliklerine hassastır. Oysaki eritrosit hücre kitlesi değişmediği için hatalı değerlendirmelere sebep olabilirler (9).

**2. Hemoraji ve kan kaybı;** Kritik hastada anemi oluşmasında birçok potansiyel kaynak vardır. GIS kanamasının yanında abartılı modern resusitasyon yöntem ve tedavileri de katkı sağlayabilir (9). Ayrıca yüksek riskli hastalarda uzun süre mekanik ventilasyon gereksinimi yada renal yetersizlik ve koagülopati de anemi ile ilişkili olabilir (47). Gizli kanamalar diğer bir anemi nedenidir. Stres ülserleri, stres gastriti ve cerrahi hastaların postoperatif dönemi yakın takip edilmelidir. Travma hastalarında retroperitoneal bölgeden kanamalar Hb değerlerinde akut düşüslere neden olabilir (16).

**3. Kan örneği alınması;** Tanı amacıyla kritik hastadan kan alınması göz ardı edilen ancak önemli nedenlerden biridir. Bu miktar ortalama 40-41 ml/gün olarak belirlenmiştir (5). Eğer hasta sepsiste ise bu miktar 49 ml/gün, renal replasman tedavisi uygulanıyorsa 60 ml/gün'e yükselmektedir (48). Yapılan çalışmalar tanı amaçlı flebotomiler ile eritrosit transfüzyonu miktarı arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (6). Çok merkezli bir

çalışmada ise organ disfonksiyonu ile alınan kan örneği miktarı arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (5). Arteriyel kateterizasyon, yapılan kan testlerini 1/3 oranında artırır. Kateter her seferinde aspire edilip yıkandıkça atık kan miktarı artar (6,12). Çalışmalarda transfüzyon olaylarının %29'unda endikasyon belirlenmediği, transfüzyonların genellikle her gün yapılan flebotomi nedeni ile yapıldığı vurgulanmış ve araştırmacılar tarafından kan alma konusunda konservatif olunması ve transfüzyon kılavuzlarına uyulması gerektiği sonucuna varılmıştır (13,14,15). Hastalık ciddiyeti skorlaması, mekanik ventilasyon tedavisi gibi faktörlerin, yüksek flebotomi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar da vardır (5,49). YBÜ' deki ilk 24 saatte en fazla kan örneği alınmakta, ilerleyen günlerde gittikçe azalmaktadır (9). YBÜ'de günlük flebotomi ile kayıp 40 ile 70 ml/gün arasında ve Hb'deki günlük azalma-kayıp her gün için 0.52 g/dl dir; bu hastalar için büyük bir azalma olarak tespit edilmiştir (5,50).

**4. Anormal demir metabolizması;** Akut inflamasyonda, eritropoez için kullanılabilir demir azalır. İnflamasyonda demir içeriğini açıklamak zordur çünkü akut faz yanıtının bir parçası olarak serum transferrini azalırken, serum ferritini artar (9). YBÜ hastalarında tipik olarak; düşük serum demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi ve serum Fe/total Fe bağlama kapasitesi oranı mevcutken, serum ferritini normal yada genelde yükselmiş bulunur (41). Bu biyokimyasal değişimler akut ve kronik inflamasyonun her ikisinde de benzerdir ve demir hemostazındaki değişimleri göstermektedir. İnflamasyon süresince demir; makrofajlarda ve ferritinde depolanmaktadır (51). Bu nedenle inflamatuvar hastalıklarda serum demiri düşerken, depo demiri artar. Demir transport proteini, transferin; belkide normalin alt limitinde ve transferin saturasyonu referans oranların altındadır. Net etki eritropoez için serbest demirden düşük biyoyararlanım olarak gerçekleşmektedir. Demir depoları yeterli olmasına rağmen, Hb için gerekli demir sağlanamaması fonksiyonel demir eksikliği olarak tanımlanır. Kritik hastalardaki demir metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler, kronik hastalık anemisine benzemektedir (Tablo3). Belkide normal eritrosit üretimi için devamlı elde edilebilir total vücut demiri normal miktarda mevcuttur. Kritik hastalarda demir dengesini yorumlamak zordur, inflamasyon normal biyokimyasal değerleri değiştirmektedir (9,52).

**Tablo 3 : Kritik hastalık anemisinde biyokimyasal özellikler (9)**

	<b><u>DEĞİŞİM</u></b>	<b><u>YORUM</u></b>
<b>Serum Fe</b>	↓	Kronik hastalık anemisine benzer.
<b>Total Fe bağlama kapasitesi</b>	↓	
<b>Serum Fe/Total Fe bağlama kapasitesi oranı</b>	↓	
<b>Ferritin</b>	↑	Pozitif akut faz reaktanı
<b>Transferin</b>	↓	Negatif akut faz reaktanı
<b>Transferin saturasyonu</b>	↓	
<b>Çözünür transferin reseptör konsantrasyonu</b>	N	Artması Fe eksikliğini yada yeni eritropoezi düşündürür.
<b>Hipokrom eritrosit yüzdesi</b>	N/↑	Fonksiyonel Fe eks. Gösterir.
<b>Vitamin B12 ve Folat</b>	N	
<b>Eritropoetin konsantrasyonu</b>	N/hafif ↑	Anemide uygunsuz derece düşük, belki ABY' de geçici artar.

Eritroblastların demiri alımları erken dönemde olmaktadır. Demir hücrel hemostazis için gerekli bir mineraldir, fakat fazlası hücre hasarına neden olur (53). Kritik hastalara demir uygulanması ile infeksiyon ve sepsise açık hastada, serbest demirin bakteri üremesini artıracığı yönünde görüşler de vardır (54). Yüksek demir ve yüksek transferin saturasyonu plazmanın savaşıma gücünü düşürür. Hemodiyaliz hastalarında da yüksek serum ferritin düzeyi infeksiyon için risk faktörüdür.

Oral demir tedavisinin; kritik hastaların tedavisinde yararlı olma ihtimali olmadığı gibi, konstipasyon ve diğer GİS komplikasyonlara katkısı vardır. Günümüzde IV demir tedavisinin fayda ve riskleri bilinmemektedir (9). Yine kritik hastalarda çok fazla çalışma olmamasına rağmen; yenidoğan, gebe ve kronik böbrek hastalarında yapılan araştırmaların sonuçlarına göre yüksek doz demir tedavisi düşük doz tedaviden daha etkili değildir (55). Demir tedavisinin, kan transfüzyonu gereksinimlerini azaltmak veya otolog kan kapasitesini

artırmakta etkin olduğu ispatlanmamıştır (54,56).

**5. Proinflamatuvar sitokinler;** Kritik hastada anemi gelişimine; inflamasyon katkıda bulunabilmektedir. Bunun üç temel sebebi vardır: Değişmiş demir regülasyonu, baskılanmış eritropoez ve kısalmış RBC yaşam süresi. Bu sebeplerden her biri; tam olarak anlaşılammıştır ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (57). Kritik hastalarda; SIRS yada sepsis ile kompleman aktivasyonu ortaya çıkabilir, prematür eritrositlerde destrüksiyona potansiyel olarak sebep olabilir. Kanıt olmamasına rağmen intravasküler hemoliz bulunabilir (41). Eritrositlerin membranlarında ve şekil değiştirebilme özelliklerinde değişiklikler meydana gelebilir ve eritrositlerin yaşam süreleri azalabilir. Bunun yanında deneysel çalışmalarda inflamatuvar mediyatörlerin, eritrosit yaşam süresini azalttığını göstermektedir (9). İnflamasyon döneminde salgılanan sitokinler [(TNF)- $\alpha$ , IL-6], ferritin kopyalanması ve naklini indüklemekte ve transferin reseptör mRNA'nın demir alımını bozmaktadır (18). İntrasellüler kalsiyum miktarındaki artış ve 2,3 DPG konsantrasyonlarının artışı, eritrositlerin şekil değiştirme özelliğini azaltmakta ve bu özelliğin kaybolması mikrosirkülasyonu bozmaktadır.

**6. Eritropoetin eksikliği (Eritrosit üretiminde azalma);** Bu hormon, eritroid progenitör hücrelerde, reseptörlerine bağlanarak olgunlaşmalarını sağlar ve apoptozisi önler. Demir parametreleri bozulduğu zaman serum EPO düzeyleri hafif yüksek, endojen EPO'ya retikülosit yanıtı bulgusu çok düşüktür. Demir eksikliği olan hastalarla kritik hastaların EPO düzeyleri karşılaştırıldığında Hct düzeyleri yakın olmasına rağmen kritik hastalarda düşük EPO düzeyleri bulunmuştur (2,58). Aneminin derecesine göre normalde beklenen yanıt, böbreklerden eritropoetin salınımında artıştır. Çalışmalar kritik hastalarda endojen eritropoetin konsantrasyonunu, sürekli biçimde anemi derecesiyle uygunsuz şekilde düşük olarak göstermiştir (9,41). İnflamatuvar sitokinlerin; eritropoetin genini inhibe etmelerine bağlı olarakta kritik hastada yanıt bozulmuş olabilir (18). Sonuçta eritrosit prekürsörleri uygun stimülasyondan eksik kalabilir. İnflamasyon; normal eritrogenesisini inhibe etmektedir. Kronik inflamasyonda benzer mekanizmalar tanımlanmıştır (9,59,60).

Kritik hastanın anemisi, farklı EPO üretimi ve demir metabolizması bozukluğu ile kronik anemiye benzer, bu yüzden kemik iliğinin ekzojen EPO'ya yanıt verebileceği düşünülmektedir. Multiorgan yetersizliği olan hastalarda, rekombinan human eritropoetin (rHuEPO) tedavisinin ( 600 unit/kg) eritropoezisi uyardığı gösterilmiştir (61).

**7. Nutrisyonel eksiklik;** Folik asit, vitamin B12 ve demirden yoksun bir beslenme programı da yoğun bakımda erken dönemde ortaya çıkan aneminin nedeni olabilir (62). Ancak bu eksiklikler % 2 civarında olup yerine konması kolaydır.

Kritik hastalık anemisi; kronik inflamasyon / kronik hastalık anemisine benzer ancak başlangıcı akutur. Bu sendromun en önemli nedeni endojen eritropoetin üretiminin inflamatuvar sitokinler tarafından önlenmesidir (60). Corwin yaptığı çalışmada; kritik hastadaki anormal eritropoetik yanıtı tanımlarken, 'kronik hastalığın akut anemisi' olarak adlandırmıştır (18). Halen ne kadar süre uygunsuz eritrogenesis devam ettiği yada hayatta kalanlarda iyileşmeyi sağlayan asıl faktörlerin ne olduğu bilinmemektedir (9).

Kronik hastalık anemisi; demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği hastalarda ortaya çıkan bir anemi şeklidir (63,64). Kronik hastalık anemisinin patogeneğinde immün mekanizmalar rol oynar. Retiküloendotelyal sistem hücreleri ve sitokinler; demir homeostazisini, eritroid progenitör hücrelerin proliferasyonunu, eritropoietin üretimini ve eritrositlerin yaşam süresini etkilemektedirler. Eritropoiezis, kronik hastalık anemisi nedeni olarak kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından, HIV enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu, malaria gibi mikroorganizmalar tarafından infiltrasyonu sonucu etkilenmiş olabilir (65). Daha da ötesi, tümör hücreleri tarafından proinflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller üreterek eritroid progenitor hücrelerine zarar verir (66).

## **ANEMİLİ BİR HASTAYA YAKLAŞIM**

Aneminin değerlendirmesindeki en önemli husus, klinisyenin laboratuvar sonuçlarını hastanın kliniğine göre değerlendirme beceresidir. Anemi araştırılması, birlikte olan hastalığın değerlendirme ve tedavisinin bir parçası olarak yapılmalıdır. Bunun için, hastalığın eritrosit üretimi ve yaşam süresi üzerine etkilerinin iyi bilinmesi gerekir. Aneminin nedeni araştırılırken eritrosit sayısı, Hb miktarı ve hematokrit değeri yanı sıra, eritrosit morfolojisine, retikülosit sayısına, lökosit sayısı ve formülüne, trombosit sayısına ve trombositlerin çevresel kandaki özelliklerine de bakılmalıdır. Rutin laboratuvar testlerini ve kemik iliği aspirasyon veya biyopsisini en kısa sürede yapmak gerekir. Böylece hastalığa özgü bulgular kaybolmadan, altta yatan hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçlar, diyet gibi faktörlerden etkilenmeden, hastalığın tanısı konup yanlış yorumlardan kaçınılmaya çalışılır. Bir diğer önemli kural, asla sadece klinik bulgulara göre anemi tanısı koymamaktır. Gerçek neden tam bir laboratuvar değerlendirmesi yoluyla anlaşılmalıdır. Bu yaklaşımda ilk olarak aneminin izole

olup olmadığı önem kazanmaktadır; eşlik eden lökosit ve/veya trombosit değişiklikleri, durumun açıklanması için kemik iliği değerlendirmesini erkenden gündeme getirmelidir. Ancak, bazı durumlarda yalnız anemi yerine lökosit ve trombosit değişikliklerinin de görülebileceği unutulmamalıdır: örneğin, megaloblastik anemide pansitopeni, akut kanamada lökositoz, kronik kanamada trombositoz olabilmesi gibi.

## **TRANSFÜZYON KARARI**

Transfüzyon; 50 yılı aşkın bir süredir modern tıbbın bir parçası olarak klinik kullanıma girmiş ve özellikle yaşlı, düşkün hastalarda artan agresif tedavi ile vazgeçilmez konuma gelmiştir (67). 1988 yılında National Institutes of Health adlı kuruluş; ES transfüzyonun gerekçesi olarak, dokulara oksijen transportunun artırılmasını önermiştir. Maalesef, 2009'da; hala kesin olarak gerekçe belirlenememiş olup klinik pratikte; oksijen transportu, oksijen ihtiyacını karşılayamadığı zaman önerilmektedir (43).

Biliyoruz ki kan, hasta tedavisinde kullanılan biyolojik bir ilaçtır. İnsanlar arası hastalık geçiş riski taşır. Ayrıca bir başka insana ait çeşitli yapılara karşı antikorlar oluşmasına (alloimmunizasyon) yol açarlar. Transfüzyon sırasında ve sonrasında bazısı ölümcül, çeşitli şiddet ve önemde reaksiyonlar görülebilir. Bu nedenle hayat kurtarıcı olan kan bazen hayati riskler de taşıyabilir (68). Fazla sayıda transfüzyon ile kötü klinik sonuç arasında ilişki bulunması beklenmedik bir durum değildir. Yıllardır kan transfüzyonunun yan etkileri artan biçimde gösterilmektedir. Hastaların bireysel olarak anemiyi kompanse ve tolere etme yeteneği hesaba katılmalı ve sadece Hb değeri temel alınarak transfüzyon kararı verilmemelidir. Bu yüzden transfüzyon kararında temel olarak fizyolojik tetik noktaları dikkate alınmalıdır. Eğer hastaların global veya rejyonel doku oksijenasyon bulguları yetersiz ise Hb temel alınması düşünülebilir. Biz transfüzyon için eşik noktayı her hasta için ayrı ayrı değerlendiriyoruz. Yetersiz oksijenasyonun global bulguları; oksijen ekstraksiyonu (O<sub>2</sub>ER) > %50, miks venöz oksijen saturasyonu (SVO<sub>2</sub>) < %50, düşük miks venöz oksijen parsiyel basıncı, azalmış VO<sub>2</sub> ve miyokardial iskemi bulgularıdır (43). Anemi tedavisinde transfüzyonun yan etkilerini de düşünmeliyiz. Öyleyse asıl amacımız ne olmalı? Sadece düşük Hb için transfüzyon gerçekleştirirsek, elbette Hb düzeyini yükseltmeyi başarırız (Her 1 Ü ES için 1 g/dl). Fakat birçok klinisyen; oksijen sunumunu ve kullanımını artırmayı ana hedef olarak görmektedir. Kuşkusuz oksijen sunumu anemide azalır (57). Ancak, gerekli O<sub>2</sub> sunumunu artırma girişimlerine rağmen, doku oksijenasyonu veya O<sub>2</sub> kullanımını artıran sonuçlara ulaşılamamıştır (43).

## TRANSFÜZYON EŞİĞİ

Gönüllü sağlıklılarda yapılan kardiyovasküler araştırmalarda gösterilmiş ki; Hb 5 g/dl düzeyde iyi biçimde tolere edilmiştir. Sağlıklı 55 kişide taşınabilir EKG monitöründe yalnızca 3 defa ST segment değişikliği izlenmiş, bir kez de beta bloker ile araya girilmiş ve deneklerde artan bir yorgunluğa rastlanmamıştır (69,70). Araştırmalar sırasında, uygun şartlar altında nörofizyolojik testler ile; kısa dönem hafıza ve düşünme kabiliyeti de değerlendirilmiştir (71). Bazılarında oksijen sunumu ileri düzeyde azalsa bile, tüm deneklerde anemi tam olarak tolere edilmiştir (72). Bununla beraber sağlıklı bireylerin kardiyak indeks ve O<sub>2</sub> ekstraksiyonunu artırabilme yetenekleri tamdır. Oysa kritik hastalarda bu değişiklikler farklı olabilir (69). Sonuç olarak, sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının, YBÜ'deki kritik hastaların çoğunluğuna uygulanabilirliği şüphelidir. En doğru yaklaşım, düşük Hb riski ve transfüzyona ait riskler ile anemi derecesi ve kabul edilebilir Hb konsantrasyonu arasında en iyi denge sağlanması olacaktır (43). Ayrıca bir çok merkezli çalışmada transfüzyonu reddeden hastaların postoperatif çıkışlarında, Hb < 5.1 g/dl ise net olarak artan mortalite ve morbidite gösterilmiştir (73). Henüz kritik hastalarda Hb 5 ile 7 g/dl arasında transfüzyonun fayda ve zararlarını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Transfüzyonun; immunolojik ve inflamatuvar sonuçları, risk ve yararları düşünülerek optimum nokta belirlenmelidir. Transfüzyon gerektiren anemi düzeyi fizyolojik durum temelinde bireyselleştirilmelidir (57). Yehova şahitlerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki düşük Hb konsantrasyonlarında yaşam mümkündür. Bir vaka çalışmasında Hb' nin 1.8 g/dl.' ye kadar azalmasına rağmen hasta hayatta kalmıştır (74). Transfüzyon için eşik değer olarak 7 g/dl altında bir değer kullanan çalışma olmamasına rağmen, bazı kılavuzlarda bazı hasta grupları için bu değer, yetersiz oksijen sunumunun işaretleri görüldüğü düzeye kadar inmesine izin verilmiştir (75,76). Sonuç olarak transfüzyon pratiği çok karışıktır. Yapılan çalışmalarda sürekli transfüzyon eşik değeri değişiklik göstermektedir. Transfüzyon pratiği ile ilişkili tanımlamalarda kritik hasta popülasyonu bir yere konmalıdır.

## ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYON TEDAVİSİ

Eritrosit hücrelerinin transfüzyonu, riskleri düşünülerek açık bir endikasyon durumunda uygulanmalıdır. Klinikler sağlam kılavuzlar oluşturmalarıdır. Hastalara sadece aynı veya uygun ABO ve Rh kan tipine sahip eritrositler verilir. Hatta herhangi bir minor kan grubuna karşı plazmada antikor olması, verici-alıcı uygunluk testinde soruna yol açar ve hastaya transfüzyon gerçekleştirilemez. Bu nedenler ile kan grubu antijen sistemi temel olarak

öğrenilmelidir.

### **Kan Grubu Antijenleri**

Günümüzde 23 kan grubuna ait 250'nin üzerinde antijen tanımlanmıştır. Ancak, sadece ABO ve Rh sistemleri ve minor kan grubu antijenleri (Kell, Duffy, Kidd ve MNS sistemleri) transfüzyon pratiğinde önemlidir.

### **Tiplendirme ve Cross match**

Verilecek her ünite kana depolanmadan önce ABO ve Rh antijenleri açısından rutin tiplendirme yapılır. Taramanın amacı, minor kan grubu antijenlerine karşı gelişmiş olan Ig G antikollarını tespit etmektir. Verici kanı ayrıca birkaç bulaşıcı hastalık açısından test edilmelidir ve bütün ürünler test sonucu çıkana kadar karantinada tutulmalıdır. Eritrosit süspansiyonu elektif bir transfüzyon için kullanılacak ise tam olarak cross match yapılmalıdır.

### **Uygulama**

Kan ürünleri bilgilendirilmiş olur formu alınmadan hastalara asla kan verilmemelidir. Riskler anlatılmalı, alternatifler açıklanmalı ve hastanın oluru dökümanente edilmelidir. ES' ları birkaç tip filtreden birisi ile intravenöz olarak uygulanır. Geleneksel filtre büyük partikülleri ve pıhtıyı ayrıştırmaya yaramaktadır. Mikroagregat filtre ise trombosit, lökosit ve fibrin mikromoleküllerini ayırmaya yaramaktadır. Ancak mikrofiber lökocodeplete edici filtreler; CMV bulaşını engellemesi ve lökosit ürünlerinden kaynaklanan febril reaksiyonların önlenmesi gibi ek yararları ile mikroagregat filtre kullanımının büyük kısmını ele geçirmiştir. Klinik duruma göre uygulama hızı değişiklik göstermektedir. ES vizkositenin azaltılması veya uygulanım hızının artırılması amacı ile asla dilüe edilmemelidir. Eğer ES varolan ana kataterden veriliyorsa sadece izotonik salin solusyonu ile aynı yoldan verilir. Sudaki dekstroz veya hipotonik salin ile küçük miktarlarda dahi maruz kalsa eritrositler hemoliz olmaya başlar; ringer laktat solusyonlarında pıhtı oluşumuna sebep olur. ES yavaş verildiği sürece ısıtılmayabilir. İnfüzyon hızı dakikada 50 ml'ye ulaşacak ise ısıtılması tavsiye edilir. Isıtma işlemi; kan ısıtmak için özel üretilmiş aletler ile yapılmalıdır.

## **TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLER**

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna bağlı bir takım yan etkiler görülebilir. Bu etkiler Tablo 4'te özetlenmiştir:

**Tablo 4: Transfüzyona bağlı yan etkiler**

---

Hemolitik Reaksiyonlar

- 1 ABO uyumsuzluğu, İntravasküler hemoliz
- 2 Gecikmiş ekstravasküler hemoliz

Febril reaksiyonlar

- 1 Sitokin ile indüklenmiş ateş
- 2 HLA alloimmunizasyon reaksiyonu

Alerjik reaksiyonlar

- 1 Alloimmunizasyon, azalmış trombosit yaşam süresi
- 2 IgE ilişkili histamin reaksiyonları
- 3 IgA eksikliği anafilaksileri
- 4 Akut akciğer hasarı-lökosit antikorları

İmmün kompromize

- 1 Transfüzyon ilişkili GVHD
- 2 Transfüzyon sonrası İmmünomodülasyon

İnfeksiyöz ajan transfüzyonu

- 1 Bakteriyel kontaminasyon
- 2 Sitomegalovirus
- 3 EBV serokonversiyonu
- 4 Viral hepatitler (B, C ve diğerleri)
- 5 HIV ve HTLV-1

Diğer yan etkiler

- 1 Dolaşım yüklenmesi
  - 2 Demir aşırı yüklenimi
- 

Kan ve kan ürünlerinin infuzyonuna bağlı her türlü yan etki ‘transfüzyon reaksiyonu’ olarak adlandırılmaktadır. Transfüzyona bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı %1-6 arasında değişmektedir. Sık ve fazla sayıda transfüzyon alan hastalarda yan etkiler daha çok görülmekte, oran onkoloji ve hematoloji hastalarında %10'lara çıkmaktadır. Transfüzyon

reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre erken ve geç dönem reaksiyonlar olmak üzere 2 gruba ayrılabilir:

### **I. Erken komplikasyonlar (< 24 saat)**

- 1- Akut hemolitik reaksiyonlar
- 2- İmmun olmayan hemoliz a. Mekanik b. Aşırı ısıtma c. Dondurma d. Bakteri bulaşı
- 3- Hemolitik olmayan febril reaksiyon
- 4- Allerjik reaksiyonlar a. Ürtiker b. Kaşıntı
- 5- Dolaşım yüklenmesi
- 6- Akut akciğer hasarı (TRALI)
- 7- Hipotansiyon
- 8- Bakteri kontaminasyonu
- 9- Termal etkiler
- 10- Metabolizma komplikasyonları a. Hiperkalemi b. Hipernatremi c. Sitrat toksisitesi

### **II. Geç komplikasyonlar**

- 1- Gecikmiş hemolitik reaksiyon
- 2- Graft versus host hastalığı
- 3- Hemosiderozis
- 4- İnfeksiyonlar
- 5- Hava embolisi
- 6- İmmünmodülasyon

**Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR);** Genellikle transfüze edilen verici eritrositlerinin; alıcıda varolan çeşitli eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar aracılığı ile yıkılması sonucunda meydana gelir. Nadiren transfüze edilen komponent içindeki antikorların; alıcının eritrositlerini parçalaması yoluyla da HTR izlenebilmektedir. Bu nadir durum daha çok A2 subgrubuna sahip bir vericide bulunabilen anti-A1 antikorlarının alıcıya nakli ile gerçekleşebilmektedir (77).

Erken dönemde HTR en sık ABO sisteminde yapılan tanımlama hatalarından kaynaklanmaktadır (78). Reaksiyon ciddiyeti ABO uyumsuzluğunun tiplerine göre değişir ki özellikle tip A eritrositlerin yüksek titrede anti-a eksprese eden tip-O hastaya verilmesi en kötü sonucu doğurur. [Yanlış transfüzyon; tahminen 1:14.000 ile 1:18.000 transfüzyon arasındadır. Önemli derecede mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (79).] En ciddi olarak erken

dönemde intravasküler hemoliz ortaya çıkar, ancak yüksek miktarda hücre infuze edilmeden dikkati çekmez. Bu reaksiyon; akut böbrek yetmezliği, hatta kardiyovasküler kollaps ve ölüm ile sonuçlanabilir. Erken dönem HTR' den şüphelenilmesi durumunda hemen transfüzyon durdurulmalı ve hastadan alınan kan örneği ile kan torbası gerekli testler için laboratuara gönderilmelidir. Hastada hemen iyi bir hidrasyon sağlanmalı, idrar miktarı saatte 100 ml'nin üzerinde tutulmalı ve renal dolaşımı korumaya yönelik IV sıvı, furosemide, mannitol, dopamin gibi girişimler başlatılmalıdır.

Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu sık olarak Rh sistemi (E veya c), Kell, Fy<sup>a</sup> veya Jk<sup>a</sup> minor kan grubu antijenlerinden birisine karşı antikor gelişmesi durumunda görülür. Klinik olarak olguların üçte biri asemptomatik seyretmekte ve yapılan testler ile tanı konmaktadır. Semptomatik olgularda klinik hafiftir. Ateş ve bilirubin düzeyinde hafif bir artışın yanında transfüzyon sonrası hemoglobin düzeyinin bekleneden kısa sürede azalması önemli bir ipucudur. Eğer bu gerçekleşirse transfüzyon öncesi negatif olan antikor tarama testinin pozitifleşmesi geç dönem HTR varlığını gösterir. Geç dönem HTR'dan en sık Kidd (Jk) ve Rh alt grup antijenlerine karşı gelişmiş antikorlar sorumludur.

**Hemolitik olmayan febril reaksiyon (FNHTR):** Transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında hemoliz bulguları gibi belirgin bir neden olmaksızın vücut ısısının 1 °C den fazla artması ile kendini gösteren ateş atağına 'febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonu' denir. Lökosit içeriği azaltılmadan kullanılan ES'den sonra % 6.8, trombosit süspansiyonlarından sonra % 37.5 oranında FNHTR ile karşılaşıldığı prospektif çalışmalarla gösterilmiştir (80). FNHTR aslında klinik açıdan hastaları bir miktar rahatsız etmesi dışında çok önem taşımamaktadır, ancak transfüzyon sırasında gelişen hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında da ilk belirti ateş olabileceğinden ayırıcı tanıda karışıklık yaratabilmektedir. FNHTR şüphesi durumunda transfüzyon geçici olarak durdurulmalı ve gerekli araştırmalar hızlıca yapılmalıdır. Bu sırada parasetamol verilerek hasta rahatlatılmalı ve ardından transfüzyon reaksiyonu ekarte edilirse transfüzyon tamamlanmalıdır. Birçok gelişmiş merkezde lökosit arındırma yöntemleri rutin kullanılmaya başladıktan sonra FNHTR sıklığının önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (81).

**Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI):** TRALI tanısı, sepsis ve kardiyojenik pulmoner ödem ihtimalleri ekarte edildikten sonra koyulan, nonkardiyojenik bir pulmoner ödem türüdür. TRALI, tipik olarak transfüzyondan sonraki 1-2 saat içinde ya da en erken transfüzyon sırasında ve en geç 6 saat içinde ortaya çıkmaktadır. TRALI; plazma içeren tüm

kan ürünleri, en sık TDP, tam kan, paketlenmiş kırmızı kan hücresi ya da platelet transfüzyonlarından sonra gelişebilir. İlk klinik belirtiler, genellikle, dispne, hipoksemi, öksürük ya da ateştir. Hipertansiyon veya hipotansiyon da görülebilir. Hastaların %70'i sekresyon, hipoksemi ya da göğüs radyografisinde saptanan bilateral diffüz infiltrasyon nedeniyle, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyar. Vakaların büyük bir kısmı (%80'den fazlası) 96 saatten az bir süre içinde iyileşir ve mortalite sık değildir (%6). Klinik tanı, kardiyak pulmoner ödem ekarte edildikten sonra konmalıdır. Bu amaçla; ekokardiyografi, pulmoner arter kateterizasyonu, elektrokardiyografi ve kardiyak enzim ölçümleri yapılmalıdır. Laboratuvar tanısı; donör plazmalarında, nötrofil ya da insan lökosit antijenleri (HLA)'ne karşı oluşmuş antikorların saptanması ile konmaktadır. Pulmoner ödem sıvısında protein analizi yapıldığında, eksüdatif özellik görülür (82,83). Akciğerlerdeki yoğun sekestrasyona bağlı olarak geçici lökopeni görülebilir (84). Trombositopeni de gelişebilir. TRALI için risk faktörleri; hematolojik maligniteler ve kardiyak hastalıklardır. Özellikle, induksiyon kemoterapisi gören ya da koroner bypass ameliyatı geçirmiş kişiler risk altındadır (85). Birden fazla doğum yapmış kadınlardan alınan transfüzyon maddelerinin de TRALI riskini arttırdığı saptanmıştır (86). 5000 kan transfüzyonundan biri, 2000 plazma içeren komponent transfüzyonlarından biri, 7900 taze dondurulmuş plazmadan (TDP) biri ya da 432 tam kandan alınan trombosit transfüzyonlarından biri TRALI ile sonlanmaktadır (87). Tüm bu rakamların; gerçekte var olan vakaların ancak ve ancak belirli bir kısmını yansıttığı düşünülmektedir, çünkü yoğun bakım ünitelerinde çalışan klinisyenlerin en son düşündükleri tanılardan biri "TRALI" dir (88).

TRALI tedavisi; destek tedavisi şeklindedir. Akut respiratuvar distres sendromu tedavisine benzeyen, ventilasyon tedavisi önerilmektedir. Bu tedavide amaç; düşük plato basınçlarını oluşturan düşük tidal volüm verilmesidir. Genellikle 'permisif hiperkapni' oluşturulmaktadır. Tabloya eşlik eden sıvı yükü olmadığı sürece, diüretikler endike değildir (89).

**Ürtiker ve Anafilaktik Reaksiyonlar;** Kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında allerjik reaksiyonlara sık rastlanmaktadır ve klinik olarak bu reaksiyonların şiddeti farklılıklar göstermektedir (90). Allerjik reaksiyonlar lokal deri reaksiyonları (ürtiker veya anjioödem) şeklinde kendini gösterebileceği gibi, hafiften ağır derecelere kadar değişen şiddette sistemik reaksiyonlar (hırıltılı solunum, nefes darlığı, yaygın ürtiker/anjioödem, larenks ödemi, şok) şeklinde de izlenebilmektedir. Bu reaksiyonlar ile karşılaşılınca transfüzyon durdurulmalı ve reaksiyonun derecesine göre tedavi planlanmalıdır. Bu reaksiyonların önlenmesi için

plazmada bulunan protein vb. maddelere karşı alerjik reaksiyon geçiren kişilerde daha sonraki transfüzyonları sırasında yıkanmış ES'lerinin kullanılması yararlı olmaktadır (91).

**Transfüzyona Bağlı Graft Versus Host Hastalığı (TA-GVHD);** TA-GVHD genel olarak deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma şeklinde kendini gösteren, ardından kemik iliğinde hipoplazi ve pansitopeni ile devam eden ve transfüzyondan yaklaşık 3-4 hafta sonra enfeksiyona bağlı ölümle sonuçlanan önemli bir transfüzyon reaksiyonudur (92). Lenfosit ve lökositler doku antijenleri (MHC Class I ve II) taşıyan kan hücreleridir. İçeriklerinde bu hücrelerin olduğu kan ve kan komponentleri, bağışıklık sistemi sağlam olan hastaya verildiğinde immün sistem (temelde lenfositler) tarafından reddedilecektir. Bağışıklık sistemi zayıf ve/veya tamamen yok olmuş hastalar ise kendisine yabancı olan bu hücreleri reddedemez. Buna karşılık verilen kandaki immünolojik olarak sağlıklı bu hücreler, doku gurubu farklı olan hastayı yabancı tanır, aktifleşir, çoğalır ve hastanın dokularını infiltre ederek organ fonksiyonlarını bozar. Hastanın ölümüne neden olan bu olaya “Graft Versus Host Hastalığı”, transfüzyonla ilişkili olduğu için de “Transfüzyona Bağlı Graft Versus Host Hastalığı” (TA-GVHH) denir. Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı oluşabilmesi için kan ürünü içerisinde  $1 \times 10^7$ /kg lenfosit olması yeterlidir. Hastalık transfüzyondan ortalama 1-2 hafta sonra (2-30 gün) başlar. Bu nedenle hastalığı tedavi etmek yerine oluşmasını önlemek gerekir. En iyi yöntem, transfüze edilen kanın içindeki immünolojik yönden aktif hücrelerin çoğalmasını önlemektir. Bu amaçla gama ışınlama yapılmalıdır. Böylece komponent içindeki lenfositler fonksiyonel olarak aktivitesini koruyacak fakat üreyemediğinden hastanın dokularını infiltre edemeyecek ve TA-GVHD yapamayacaklardır. İçeriğinde lenfosit bulunan komponentler (eritrosit, granülosit ve trombosit süspansiyonları) Sezyum 137 kaynağı içeren özel aletlerle 2500-3200 cGy dozda ışınlanır.

Kan ve kan komponentlerini ışınlamanın mutlaka gerekli olduğu haller şunlardır:

1. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar,
2. Prematüre veya yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanlar,
3. Şiddetli immün yetmezlikli (konjenital veya akkiz) hastalar,
4. İntrauterin kan transfüzyonları,
5. Exchange transfüzyon yapılan yenidoğanlar,
6. Hodgkin hastalığı,
7. HLA uygun trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılan hastalar,
8. 1. derece akrabalarından yapılan transfüzyonlar

Işınlamanın mutlak gerekli olmadığı fakat yapılmasının yararlı olacağı haller:

1. Akut lösemiler,
2. Hodgkin dışı lenfomalar,
3. Solid organ nakli yapılan hastalar,
4. Yoğun kemoterapi / radyoterapi nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış olan solid tümörlü hastalar.

**Transfüzyon ve immüsupresyon:** Transfüzyonun immüsupresyon yaptığı bilinmektedir. Artmış enfeksiyon oranları, kanser rekürensini artması ve transplante allograft kabulünün artmasının (ilk olarak renal transplantlarda gösterilmiştir.) immüsupresyon ile ilişkili olduğu kabul edilmiştir (93). İmmüsupresyona sebep veren mekanizma tam olarak bilinmese de, transfüzyonun tümör nekroz faktör alfa depresyonu ve IL-10 indüksiyonu yaptığı tespit edilmiştir (94). Ayrıca; transfüzyonun doğal öldürücü hücrelerin (natural killer) yapısını bozduğu ve bazı sitokinlerin seviyesini yükselttiği ve böylelikle kompleman aktivasyonuna sebep verdiği ve makrofaj fonksiyonlarını hasarladığı bilinmektedir (95). Birçok araştırmacı; beyaz kan hücreleri üzerindeki Class I ve II HLA antijenlerinin immünmodülasyonda rol oynadığını belirtmektedir (96). Bu yüzden; birçok ülkede, kan ürünlerine zorunlu lökoreduksiyon uygulanmaktadır (97). Kan ürünleri rutin olarak saklandığında; IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü- alfa gibi sitokinlerin ve lipidlerin birikimine sebep olmaktadır. Biriken bu maddeler, polimorfonükleer lökosit aktivasyonuna ve inflamasyonuna sebep verir ve bunların potansiyel olarak multipl organ yetmezliğine yol açabileceklerine inanılmaktadır (98). Biedler'in taze kanla, bekletilmiş kan arasında kıyaslama yaptığı in vitro çalışmasında, bekletilmiş kanda tümör nekroz faktör alfanın arttığını ve IL-10 seviyesinin azaldığını tespit etmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak kan ürünlerinin bekletilmesinin immüsupresyona sebep verdiği anlaşılmaktadır. Biedler; aynı çalışmada, en az immüsupresyon yapan kan ürününün lökositleri azaltılmış eritrositler olduğunu tespit etmiştir (94). Bu bulgu; donör beyaz kan hücrelerinin immünmodülasyonda rol aldığını belirten teoriyi desteklemektedir. Ancak; saklanmadan kan ürünlerine lökosit filtrasyonu yapılsa dahi, kompleman (C3a, SC5b-9) aktivasyonu gelişmektedir (95). Bu yüzden; transfüzyonla ilişkili immünmodülatör etkiler sadece lökodepleksiyonla giderilemez. Yine çalışmalarda transfüze edilen ünite sayısı ve immün bozulmanın derecesi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu ve ES transfüzyonlarının alıcının immün sistemini değiştirdiği bildirilmiştir (97,99). Donörden geçen lökositlerin 18

aya kadar alıcının kanında kaldığı da bir başka çalışmada bildirilmiştir (100). TRIM (transfüzyona bağlı immunsupresyon) kanser nükslerine neden olabilir ve nazokomiyal infeksiyon riskini artırır. Taylor ve ark.'nın çalışmasında ES transfüzyonu yapılan hastalarda nazokomiyal infeksiyon gelişme olasılığının 5 kat fazla olduğu, her ES transfüzyonu ile 1.5 kat arttığı bildirilmiştir (101).

**İnfeksiyon:** Son yıllarda sensitif testlerin artışı ile (pencere periyodunu kısaltan) enfeksiyöz etkenin bulaşma riski dramatik olarak azalmıştır. Fakat viral enfeksiyonlar hala gelişmiş ülkelerde bile en büyük problemdir (102). Yirminci yüzyılın sonlarında transfüzyon ile ilişkili etkenler HBV, HCV, HIV, Batı nil virüsü ve Variant Creutzfeldt-Jacob hastalığıdır. Transfüzyon ile enfeksiyöz geçiş konusunda artan ilgi nedeniyle; donörlerin ayrıntılı taranması ve antikor, antijen ve/veya nükleik asid testleri ile büyük ölçüde geçiş azaltılmış yada elimine edilmiştir (43). HBV, HCV ve HIV açısından iyi taranmış hastalarda bu etkenlere bağlı infeksiyon riski yaklaşık olarak 50000 ile 1.5 milyon ünite/komponent transfüzyonda birdir.

**Bakteriyel kontaminasyon:** Transfüzyona bağlı ölüm sebeplerinden hemolitik reaksiyonlardan sonra en sık bildirilen sebep, bakteriyel kontaminasyondur (103). Kontaminasyon ya dışarıdan bulaşma şeklinde gözlenir veya donördeki bakteriyemi sebebiyledir. ES'na bağlı bakteriyel komplikasyonlar genellikle Yersinia Enterekolitika ile olur, ancak gram negatif bakterilere de rastlanmıştır (104).

## **KAN ÜRÜNLERİNİN SAKLANMASININ ETKİLERİ**

Kan ürünlerinin depolanması ile birlikte zamana bağlı olarak metabolik, biyomekanik, moleküler değişiklikler meydana gelmektedir (105). Transfüzyon yapılan eritrositler, özellikle transfüzyondan hemen sonra normal değildir. Depolanmış eritrositlerde 2,3 DPG düzeyindeki düşüş nedeni ile eritrositlerin oksijeni salıverme yeteneği azalır ve bu da eritrositlerin deforme olmalarını kolaylaştırır. Dolaysıyla eritrositlerin depolanma süresi de etkinliğini etkileyen önemli bir faktördür. Bu konuda Hovav ve ark.'nın yaptıkları çalışmada eritrositlerin rheolojik özelliklerinde belirgin değişikliklerin, depolanmanın ilk haftasında başladığı ve sürecin ilerleyerek devam ettiğini göstermişlerdir. Bu şekil değişikliğine; deforme olabilme indeksi azalma, hemoliz ve asidozda artma eşlik etmektedir. Özellikle mikrosirküyon patalojisi olan hastalarda bu dikkat edilmesi gereken bir durumdur (106). Prudy ve ark.'ları çalışmalarında 31 kritik hastayı değerlendirmişler ve 10 günlük kanın transfüze edildiği hastaların

sağkalımlarının yüksek, 20 günden eski kan transfüze edilenlerde sağkalımın düşük olduğunu saptamışlardır (107). ES transfüzyonun amacı  $VO_2$ 'yi, dolayısıyla doku oksijenlenmesini artırmaktır. Ancak yapılan araştırmalarda yapılan transfüzyon ile  $DO_2$ 'de artış olmasına rağmen  $VO_2$ 'de buna paralel bir artış saptanmamıştır. Bunun nedenin hem sunulan oksijenin yetersiz oluşu hem de eski kan kullanılması olduğu düşünülmüştür.  $VO_2$ 'de artış olmaması; oksihemoglobin eğrisinin sola kayması, eritrositlerdeki şekil bozukluğu ve alıcıda inflamatuvar reaksiyonlara bağlanmaktadır.

## SEPSİS VE TRANSFÜZYON

Sepsis hastalarında eritrosit sentezinde azalma ve belirgin anemi ön plandadır. Serum demir düzeyi düşüklüğü, demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyinde artış inflamasyona sekonder gelişen anemiyi destekleyen bulgulardır. Etken bakterinin gelişiminde, demire gereksinim duyduğundan, konak kendini korumak için, demir metabolizması ve eritropoetin üretimini azaltacaktır (6). Bu bir korunma mekanizması olmakla birlikte anemi gelişmesini tetikleyen mekanizmalardan birisidir. Kritik hastalarda Hb konsantrasyonlarındaki azalmanın özellikle ilk üç günde en az 0.5 g/dl/gün olduğu; üçüncü günden sonra, sepsisteki hastalarda bu azalmanın devamı gözlenirken, sepsiste olmayan hastalarda Hb konsantrasyonlarının daha stabil seyrettiği bildirilmiştir (108).

Son 20 yılda, kritik hastada oksijen sunumu ve tüketimini maksimuma çıkarma fikri ilgi çekmiştir. Bu yaklaşım Shoemaker ve ark'nın önerisi ile başlamıştır. Shoemaker, kritik cerrahi hastalarında; supranormal düzeyde oksijen sunumu ve kullanımının, klinik sonuç iyileştirmek ile ilgili olabileceğini söylemiştir (109,110).

Dietrich ve ark. sıvı resusitasyonuna rağmen şoktaki 32 hastanın toplam 36 transfüzyona hemodinamik ve metabolik cevaplarını inceledikleri çalışmalarında ortalama Hb'ni 8.3 g/dl'den 3 ünite ES ile 10.5 g/dl'ye çıkartmışlar fakat,  $DO_2$  %28 oranında artış gösterirken transfüzyondan fayda görmenin kriterleri olarak  $VO_2$  artışı, laktatın azalması, myokardın işinin azalması (sol ventrikül iş indeksi) gibi parametrelerde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır (111) .

Lorente ve ark.ları prospektif randomize cross-over bir çalışma ile septik hastalarda,  $DO_2$  ve Hct artışının;  $VO_2$ 'de artış ile sonuçlanabilmesini değerlendirmişlerdir. YBÜ'ne ardısıra gelen 16 şiddetli sepsis hastası (Hb 10 g/dl altında olan) kaydedilmiştir. Hastalar randomize olarak Dobutamin infüzyonu (10 mcg/kg/dk) ve kan transfüzyonu (800 ml ES 90 dk.da) alan 2 gruba ayrılmışlardır.  $DO_2$  ve  $VO_2$ 'deki değişimler ölçülmüştür. Dobutamin grubunda anlamlı olarak  $DO_2$  (% 48.5±% 6.9; P=.0001) ve  $VO_2$  de (% 21.7 ± %3.3; P=.0001)

artma görülmüştür. Oysa kan transfüzyonu yapılan grupta  $DO_2$ 'de artma ( $\%21.4 \pm \%4.3$ ;  $P=.005$ ) izlenirken  $VO_2$ 'de ( $\%2.2 \pm \%4.1$ ) değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada; hastaların anormal  $O_2$  sunumuna,  $O_2$  tüketiminin bağımlı olduğu, Dobutamin infüzyonu ile  $O_2$  tüketiminin artırılabilirdiği fakat kan transfüzyonu ile  $O_2$  sunumundaki değişikliklere rağmen,  $O_2$  tüketiminin artırılmadığını bildirmişlerdir (112).

Fernandes ve ark.ları septik olan kritik hastalarda Hb artışı ile,  $O_2$  kullanımını ve hemodinamiyi değerlendirmişlerdir. Hemodinamik bilgiler; ES transfüzyonu veya  $\%5$  albumin infüzyonundan hemen önce ve sonra; gastrik tonometre ve kalorimetri ile elde edilmiştir. Bu septik ve anemik hastalarda Hb artışı ile global ya da rejyonel  $O_2$  kullanımında iyileştirme sağlanamamıştır (113).

Marik ve Sibbald, 15 günden eski kan kullanımı ile gastrik mukozal pH'nın azaldığını ve splenik iskemiye göstermişlerdir (114).

Sepsisli hastalardaki transfüzyon uygulamaları ile ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen çoğunlukla transfüzyon ile oksijen tüketiminde artış gösterilememiştir (115). Bu strateji ile belkide kötü klinik sonuç ve artan mortaliteye sebep olunabileceği söylenmiştir (44). Bu hasta grubunda transfüzyonun yararları kuşkulu iken riskleri iyi bilinmektedir. Bu nedenle; septik hastalarda doku hipoperfüzyonu, koroner arter hastalığı ya da akut hemoraji yokluğunda önerilen, konservatif strateji ile Hb nin 7-9 g/dl tutulmasıdır (116).

## **KARDİYAK HASTA VE TRANSFÜZYON**

Berberinde kardiyak hastalığı olan hastalarda; düşük Hb düzeylerinde, yetersiz oksijenasyon nedeniyle belirli riskler altında kalınabilir, miyokardial iskemi (koroner arter hastalığı varsa) ve/veya yetersiz kardiyak output (kardiyak kontraktile fonksiyonu sınırda ise) gelişebilir (43). Kardiyovasküler hastalarda destekleyici bir kanıt gösterilemese de, yüksek bir eşik değer olarak Hb 9-10g/dl kabul edilmektedir (67). Bu nedenle bu grup hastada yüksek transfüzyon oranlarına ulaşılmaktadır.

Kardiyak hastalığı olanlar ile diğer hastaların temel prensip olarak allojenik kan transfüzyonu farklı değildir ve sistemik veya rejyonel oksijenasyon yetersizlik bulguları büyük ölçüde belirlenmiştir. Burada plan; yetersiz oksijenasyon bulgularına ulaşmadan Hb değerini korumak ve belirlenmiş sabit transfüzyon kurallarının yanında birçok lokal faktöründe dikkate alınması olmalıdır. Hekimler; miyokard oksijen istek-talep dengesini devamlı yeniden değerlendirmeli, bireysel olarak anemiye olan kompensasyonun değiştiğini düşünerek ve her hastanın ek hastalıklarını da göz önüne alarak transfüzyon kararı vermelidir.

Anemiye karşı tolerasyon kardiyak hastada sorunlara yol açabilir. KAH'da Hb düzeyindeki azalmaya yanıt olarak koroner kan akım artışı mümkün olmayabilir ve miyokardial iskemi gelişebilir. Bu hipotezi kuvvetlendiren; dini sebeplerle kan transfüzyonunu reddeden ve kardiyak hastalığı bulunmayan hastalardan, preoperatif Hb düzeyi 10-11g/dl altında olan grupta mortalite artışının özellikle kardiyak hasta grubunda daha fazla görülmesidir (43). Kardiyovasküler hastalıklarda aneminin ne kadar tolere edilebildiğini göstermek amacıyla da birçok benzer çalışmaya rastlanmaktadır. Hebert ve ark.'ları Hb değerleri 9 g/dL'nin altında olan 357 hastayı ele alarak tutucu grupta 7 g/dl'nin altındaki değerlerde allojenik eritrosit transfüzyonu, liberal grupta ise 10 g/ dl'de eritrosit transfüzyonu yapmaya başlamışlardır. Yoğun bakımda 30 ve 60 günlük mortaliteler açısından gruplar arası fark saptanmamış, çoklu organ yetmezliği açısından transfüzyon konusunda muhafazakar davranan grup daha avantajlı bulunmuştur. Ciddi iskemik kalp hastalığı olan 257 hastada sağ kalım ölçümlerinde istatistiksel farklılığa rastlanmamakla birlikte tutucu davranılan grupta bu ölçümlerin daha düşük olduğu görülmüştür. Akut miyokard enfarktüsü ve “unstable angina pectoris” hariç kardiyovasküler hastalıklarda kan transfüzyonu konusunda daha tutucu davranmak gerektiği vurgulanmıştır (117).

AMI'li hastalar aneminin; kötü etkilerine daha duyarlıdır. Çünkü düşen oksijen taşıma kapasitesi ve azalan rezerv ile başedebilmek için temel olarak; miyokard oksijen ekstraksiyonunu artırır. Bununla birlikte, akut koroner sendromda transfüzyonun yararı gösterilememiştir. Büyük bir çalışmada gösterilmiş ki; girişte Htc %33 yada altında ise transfüzyon ile mortalite azaltılmıştır (118) . Rao ve arkadaşları, 24.112 hastayı kapsayan prospektif çalışmada, akut koroner sendromlu hastaları değerlendirmişlerdir. Hastaların % 10'u (2401) hastanede yatış süresince en az bir defa transfüzyon almışlardır. Kompleks istatistiksel değerlendirmeyle; transfüzyon alan hastalarda 30 günlük mortalitede artış bulmuşlardır (119). Mortaliteyi etkileyen birçok faktör düşünüldüğünde; klinik durum, kan transfüzyonu ve anemiyi, kohort çalışması ile tanımlamak zorluklar içermektedir. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda transfüzyon stratejisini belirlemek için özellikle YBÜ'ne girişte kardiyak hastalığı olanlarda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (43).

## **ANEMİNİN ÖNLENMESİ VE TRANSFÜZYONUN AZALTILMASI**

Kritik hastalarda aneminin önlenmesi ve dolayısıyla kan ürünlerinin kullanımının azaltılmasına yönelik alınabilecek önlemler;

1. Pediatrik tüpler ve **düşük hacimli kan tüplerinin kullanılması**, arter kan gazı analizlerini azaltmak için sürekli SaO<sub>2</sub> ve ETCO<sub>2</sub> monitörizasyonlarına öncelik verilmesi (120)

**2. NSAID ve asetil salisilik asit kullanımının azaltılması**

3. **Stres ülser profilaksisi uygulanması** (Nazokomiyal pnömoni riskini artıracığı unutulmamalıdır) (121)

4. **Demir tedavisi** ( EPO tedavisine destek olacaktır) (122)

5. **Askorbik asit desteği** ( demir emilimini artıracaktır) (123)

6. **Aprotinin;** sığır akciğerinden izole edilen bir nonspesifik serin proteaz inhibitörüdür (124). Serin proteaz etkisini; koagülasyon, fibrinolizis ve inflamatuvar kaskadında görev yapan enzimleri geri dönüşümlü olarak inhibe ederek ortaya çıkarmaktadır. Bu etkisi; trombin yıkımını engelleyen antiplasmin işleviyle gerçekleşmektedir. Böylelikle; pıhtı stabilitesi sağlanır ve fibrinolizis oranı azalır. Ayrıca; aprotinin platelet stabilizasyonu da sağlamaktadır (125). Aprotininin yan etkileriyle ilişkili endişeler dile getirilmiştir. Aprotininin potansiyel olarak protrombik olması, en düşündürücü yanıdır.

7. **Egzojen rHuEPO uygulanması;** Eritropoetin, hipoksi koşullarında salınan ve kırmızı kan hücre üretimini arttıran bir maddedir. Kritik hastalarda ise, hipoksiye verilen yanıt azaldığından, eritropoetin salınımı ve dolayısıyla hemoglobin seviyeleri azalır (66). Corwin'in yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada rHuEPO uygulaması kritik hastalık anemisi bulunan kişilerde transfüzyonu %19 oranında azaltmıştır (56). Transfüzyon azaltıldığında, hastalarda daha az komplikasyon gelişecek ve böylelikle daha iyi sonuçlar alınacaktır. Eritropoezi artırmak için etkili dozda EPO kullanılabilir fakat bu zaman almaktadır ve bu maddenin maliyeti yararlarını geride bırakacak düzeydedir ve hastaların sağkalımlarına etkisi de net değildir. Son zamanlardaki çalışmalarda, eritropoetik ajanlar ile ilgili komplikasyonlar ortaya çıktığı bildirilmektedir (126,127). Mart 2007'de FDA yayınında 'black-box' uyarılmış ve hekimlere transfüzyondan kaçınmak gerektiğinde, en düşük Hb düzeyinde gerekli ise ESA' ların (erythropoiesis-stimulating agents) dozunu ayarlamayı önermektedir. (Hb 12 g/dl yi aşmayacak şekilde )(128).

8. **Yeni komponent tedavisi: rFVIIa;** Faktör VII, koagülasyon kaskadının ekstremsel yolunda kilit görevi yapan bir komponenttir. Aktiflendiğinde, faktör VIIa doku faktörleriyle bir kompleks oluşturmak suretiyle faktör X'un katalitik aktivasyonuna sebep verir ve böylelikle trombin oluşumunda rol oynar. Rekombinant faktör VIIa, özellikle aktif kanaması olan hastalarda, refrakter koagülopatinin tedavisinde kullanılmaktadır.

## **YAPAY KAN**

Kanın; içerdiği hücresel komponentler, proteinler ve pek çok fonksiyonu nedeni ile henüz içeriği ve fonksiyonuna benzer bir madde yoktur. Ancak eritrosit süspansiyonunun temel

amacı oksijen taşıma kapasitesinin artırılmasıdır. Geçmiş yıllarda oksijen taşıma kapasitesine sahip ürünlerin hazırlanabilmesi konusunda pek çok çalışma yapılmış ve bu ürünler ‘oksijen taşıyıcılar’ olarak adlandırılmışlardır. Bunlar Hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcılar ve perflorokarbonlar olmak üzere 2 gruptur.

**Hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcılar;** Hemoglobin bazlı oksijen taşıyıcılar; kan transfüzyonuna alternatif olarak aktif bir araştırma alanıdır. Hb'nin NO'ü ortamdan uzaklaştırması ile vazokonstriksiyona sebep olurlar (erken HBOCs). Sığır kanı veya günü geçmiş insan kanından elde edilen hemoglobin için; polimerizasyon ve çapraz bağlama yolu ile pek çok problem çözülsede, travma hastalarında yapılan çalışmalarda mortalitede artışa yol açması ile çalışmalar durdurulmuştur. Hb, 1990'larda rekombinan teknoloji ile de üretilmiştir. Ancak hayvan modellerindeki yan etkiler ile çalışmalar 2003'de durdurulmuştur. Bu bileşiklerin; yetersiz kan bankası stokları, dondurulmuş ürün ihtiyacı ve kan kaybı olan hastalarda dini inançları nedeniyle kan ürünlerinin reddi gibi transfüzyon ile ilişkili birçok problemi çözebileceği düşünülmektedir.

**Perflorokarbonlar;** İnert bileşikler olup, gaz taşımazlar, çok iyi çözücüdürler ve sınırsız gaz eritme kabiliyetleri vardır. Oksijen taşıma kapasiteleri pO<sub>2</sub> ile doğru orantılıdır ve bu hastalara yüksek konsantrasyonda oksijen verilmelidir. İki önemli endikasyon; Elektif cerrahi ile travma ve akut kan kaybına bağlı hemorajik şokta araştırılmaktadır. Perflorokarbonlarla ilgili üretim ve sunum problemi yoktur (57,129).

## UNİVERSAL KAN

Acil durumlarda kan grubu bakmaya ve cross-match testi yapmaya zaman olmadığı zaman O grubu Rh negatif eritrosit kullanılabilir. A ve B grubu eritrositleri spesifik glikozidazlar kullanarak O grubuna çevirme fikri 1980'lerde Goldstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. B grubu eritrositler alfa galaktozidaz kullanarak O grubuna çevrilmiş ve başarı ile denenmiştir. Orak hücreli anemi, talasemi ve kemik iliği yetersizliklerinde tekrarlayan transfüzyonlar kaçınılmaz olabilir. Antijenlere karşı gelişen alloimmunizasyon sonrası uygun kanı bulmak giderek zorlaşabilir. Bu gibi durumları aşmak, hem de acil durumlar için universal kan elde etme çabaları sürmektedir. Antijenik epitopları, antijenik olmayan polimer zincirlerle kaplamak da universal eritrosit elde etmek için denenmiş bir yaklaşımdır. Bu amaçla polietilen glikol (PEG) zincirleri denenmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 15/05/98- 15/11/08 tarihleri arasında yatan 167 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar elektif cerrahi ve/veya acil ameliyat sonrası komplikasyon gelişen hastalar ve nöroloji, göğüs hastalıkları, dahiliye, acil dahiliye, kardiyoloji bölümlerinden alınan hastalardan oluşmaktadır. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Amacımız kritik hastalarda anemi ve transfüzyon insidansını tanımlamak, kliniğimizdeki transfüzyon davranışının karakterini ortaya koymak, eşik Hb değerini bulmaya çalışmak, transfüzyonun potansiyel yararlarını, transfüzyonla ilişkili riskleri ve klinik sonuçlarla olan ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların öykü, fizik muayene, giriş tanıları, ek hastalıkları, cerrahi operasyon varlığı, mekanik ventilasyon durumu, giriş Hb değeri ve yatışlarındaki fiziki durumlarının değerlendirmesi için "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)" ve "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)" skorları kullanıldı. Hastaların takibinde 28 gün boyunca günlük olarak SOFA, mekanik ventilasyon durumu, günlük Hb değeri (Her sabah 08.00 deki tam kan sayımı sonucu), pretransfüzyon ve posttransfüzyon Hb değeri, transfüzyon endikasyonu, kullanılan ES ünite sayısı, komplikasyonlar ve ES dışı yapılan diğer transfüzyonlar kaydedildi. Ayrıca flebotomi miktarları; laboratuvar teknisyenleri tarafından, tetkikler için alınan kan miktarının günlük olarak kaydedilmesi ile hesaplandı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; 24 saatten az yatış süresi, 18 yaş altı hastalar ve bazı özel tanılar (yanık, diyaliz uygulanan renal yetersizlikli hastalar) kabul edilmiştir.

Hastalar giriş Hb değerlerine göre sınıflandırılıp, hastalık şiddetini gösteren skorlar (APACHE, SOFA) ile olan ilişkisi incelendi, transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların giriş Hb değerlerine göre dağılımı ve mortalite oranları hesaplandı.

Çalışma sürecinde takip ettiğimiz hastalardan servise veya eve taburcu olanlar (Grup 1) ile hayatını kaybedenler (Grup 2) olarak sınıflandırılarak özellikleri incelendi. Transfüzyon yapılan hastalarda; giriş Hb değeri ile transfüzyon öncesi en düşük Hb değeri, transfüzyon yapılmayanlarda ise giriş Hb değeri ile en düşük Hb değeri arasındaki fark 'Hb değişim' olarak tanımlandı. Hb değişim kavramı ile flebotomi, transfüzyon ve aneminin şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmada tüm istatistiksel analiz için SPSS for Windows 15.0 versiyonu (SPSS Inc,

Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler ve gruplanmış verilerde Ki-Kare testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerde non parametrik testlerden ikili gruplarda Mann-Whitney U önemlilik testi kullanıldı. Tek değişkenli korelasyon analizi değerlendirilmesinde parametrik değişkenler için Pearson's korelasyon analizi ile değerlendirilirken; nonparametrik değişkenler için Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Parametrelerin birbiri ile çok değişkenli korelasyon analizi değerlendirilmesinde lineer regresyon analizi kullanıldı. Bütün analizlerde p değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## KRİTİK HASTALARDA ANEMİ VE KAN TRANSFÜZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ad-Soyad:

Yaş:

Cins: E K

Giriş Tanısı:

Ek hastalıkları:

Cerrahi operasyon: Var yok

Mekanik vent. durumu: entübe değil

Giriş Hb. Değeri:

Giriş SOFA skoru:

Giriş APACHE skoru:

### ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ:

- 24 saatten az yatış süresi
- 18 yaş altı hastalar
- Spesifik tanılar ( yanık, diyaliz alan renal yetmezlikli hastalar)

### TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI:

- (1) Düşük Hemoglobin
- (2) Hemoraji
- (3) iskemi
- (4) Cerrahi prosedür
- (5) Kardiyak outputu artırmak
- (6) Hemodinamik instabilite( Hipo TA)

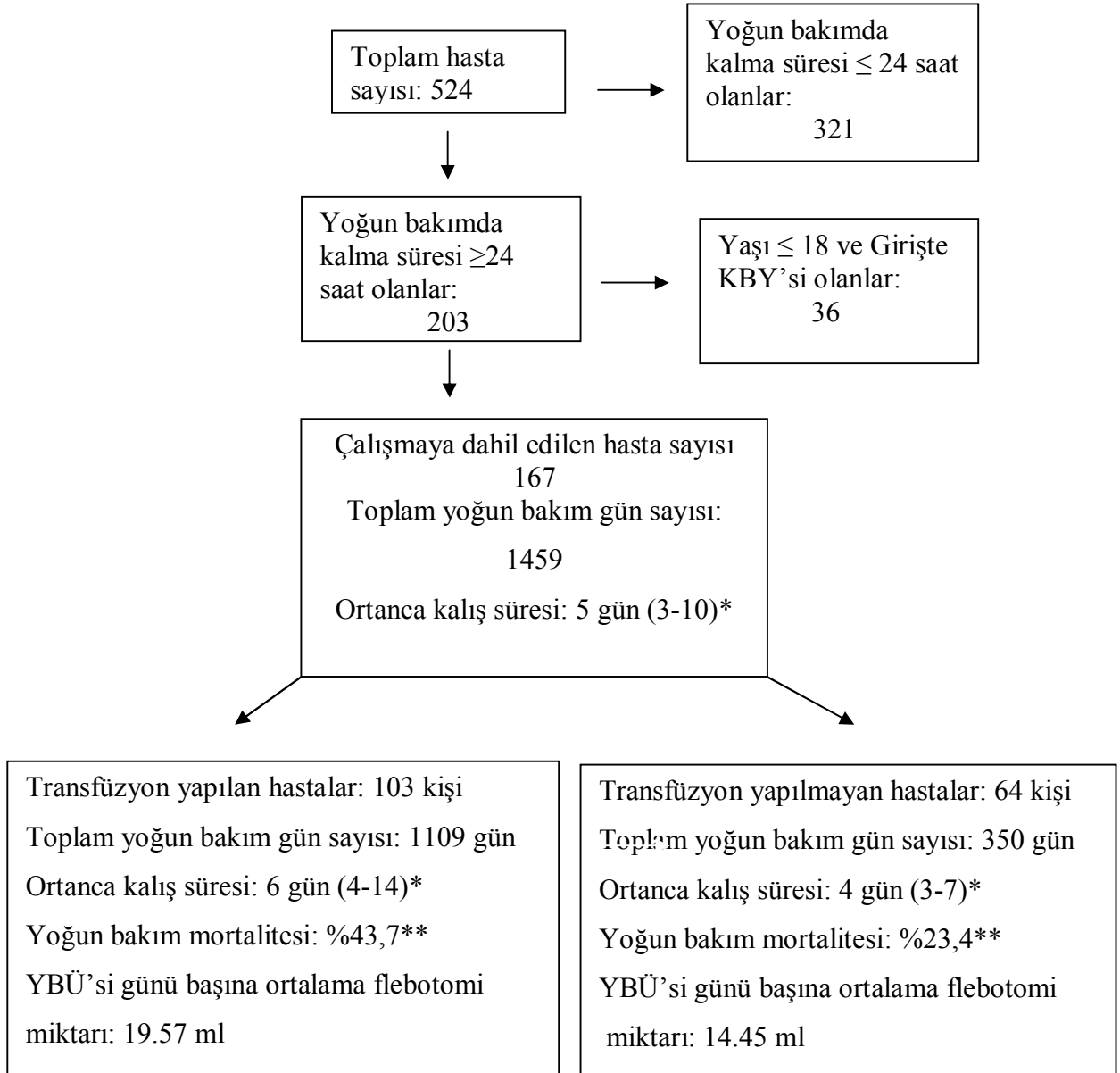




## BULGULAR

### Çalışma grubunun temel özellikleri;

Çalışma sürecinde YBÜ'sine toplam 524 hasta kabul edildi. Bunlardan yoğun bakımda kalma süresi 24 ssatten az olan 321 hasta ve yaşı 18'den küçük olan ve/veya girişte KBY'si olan 36 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterlere uygun olan 167 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların toplam yoğun bakım gün sayısı 1459 gün olup, yoğun bakımda kalma süreleri ortalama  $8,7 \pm 9,4$  (min.2- maks.60) gün olarak hesaplandı. Çalışma popülasyonunun özellikleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



\* 1.-3. çeyreklikler

\*\*  $p=0,008$

**Şekil 2: Çalışma popülasyonunun tanımlanması**

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $56,2 \pm 18,5$  (min.19-maks.96)'dir. Hastaların %33'ü 50 yaşın altında ve %22'si 70 yaşın üstündedir. Katılımcıların %53,9'unun giriş nedeni medikal olup, %80,2'sinin girişte mekanik ventilasyonu bulunmaktadır. Hastaların mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin ortancası 3 (min. 0-maks. 52) gündür (Tablo 5).

**Tablo 5: Araştırmaya katılan hastaların çeşitli özelliklerine göre dağılımları**

Özellikler		n	%
Cinsiyet	Erkek	91	54,5
	Kadın	76	45,5
Giriş nedeni	Cerrahi	73	43,7
	Medikal	90	53,9
	Travma	4	2,4
Girişteki mekanik ventilasyon durumu	Entübe	134	80,2
	Entübe değil	33	19,8

Hastaların YBÜ'ne kabul tanılarına baktığımızda büyük bir kısmı postoperatif dönemde (%34,1) ve solunum yetersizliği (%33,5) sebebiyle yoğun bakıma yatırılmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6: Araştırmaya katılan hastaların giriş nedenlerine göre dağılımları**

YB'a giriş nedenleri	n	%
Postoperatif takip	57	34,1
Solunum yetersizliği	56	33,5
Nörolojik sorunlar	11	6,6
Sepsis / SIRS	9	5,4
Kardiyovasküler sorunlar	9	5,4
Pnömoni	6	3,6
Travma	3	1,8
ARDS	2	1,2
Primer hematolojik hastalık	2	1,2
Diğer	12	7,2
<b>Toplam</b>	<b>167</b>	<b>100,0</b>

Araştırmaya katılanların yaklaşık yarısının giriş hemoglobin değeri 7-10gr/dl arasındadır. Hastaların %61,7'sine (n=103) ES transfüzyonu yapılmıştır. Çalışma süresince hastalara toplam 468 ünite ES verilmiştir. Hastalar giriş Hb değerlerine göre sınıflandırılıp, hastalık şiddetini gösteren skorlar (APACHE, SOFA) ile ilişkisine bakıldığında; girişteki Hb değeri 7gr/dl ve altında olanların giriş APACHE II skoru ve giriş SOFA değeri diğerlerinden anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 7 ve 8).

**Tablo 7: Araştırmaya katılan hastaların yoğun bakıma girişteki hemoglobin değerlerine ve APACHE skorlarına göre dağılımları**

Giriş hemoglobin değeri (gr/dl) (n)	APACHE II skoru	
	Ortanca	1.-3. Çeyreklikler
7 ve altı (10)	16,5	15,7-25,0
7-10 arası (83)	15,0	11,0-19,0
10 ve üzeri (74)	13,0	10,0-16,2

*Mann-Whitney U test p=0,01*

**Tablo 8: Araştırmaya katılan hastaların yoğun bakıma girişteki hemoglobin değerlerine ve ilk 24 saatteki SOFA değerine göre dağılımları**

Giriş hemoglobin değeri (gr/dl) (n)	İlk 24 saat içindeki SOFA değeri	
	Ortanca	1.-3. Çeyreklikler
7 ve altı (10)	9,0	6,0-9,2
7-10 arası (83)	5,0	3,0-8,0
10 ve üzeri (74)	4,0	1,0-6,0

*Mann-Whitney U test p<0,001*

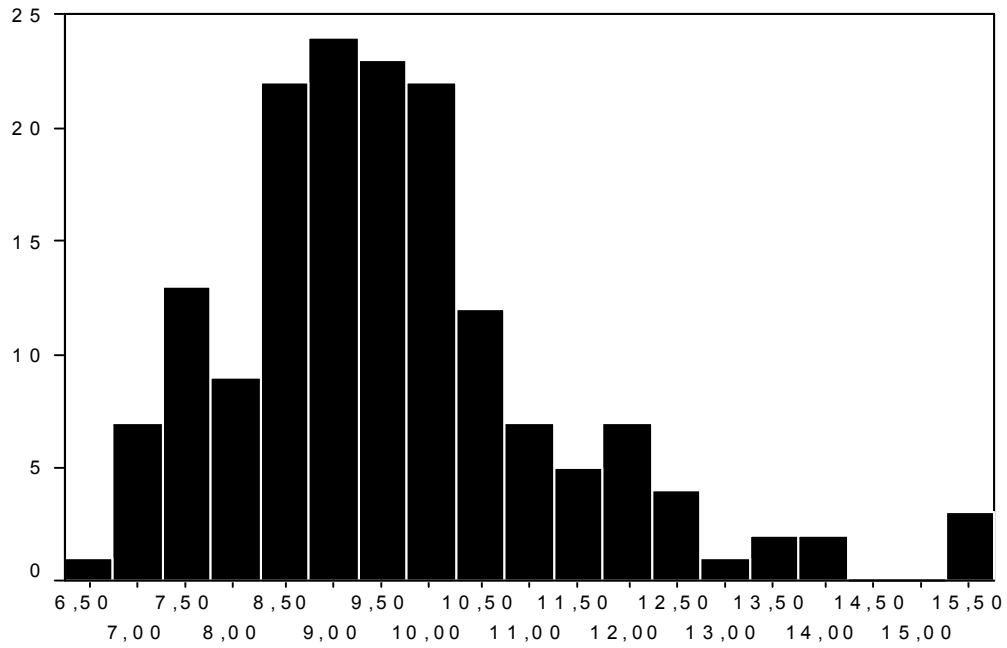
Yoğun bakımda yatan hastaların ortalama sabah Hb değeri  $9,5 \pm 1,8$ gr/dl, ortancası 10,3gr/dl'dir (Şekil 3 ve 4). Transfüzyon yapılan hastaların sabah Hb değer ortancası yapılmayanlardan anlamlı derecede daha düşük olarak bulunmuştur (Tablo 9).

**Tablo 9: Araştırmaya katılan hastaların transfüzyon yapılma durumlarının sabah Hb değerlerine göre dağılımı**

Transfüzyon yapılma durumu (n)	Sabah Hb değeri (gr/dl)	
	Ortanca	1.ve 3. çeyreklikler
Yapılmamış (64)	10,3	9,7-11,7
Yapılmış (103)	8,6	7,9-9,3

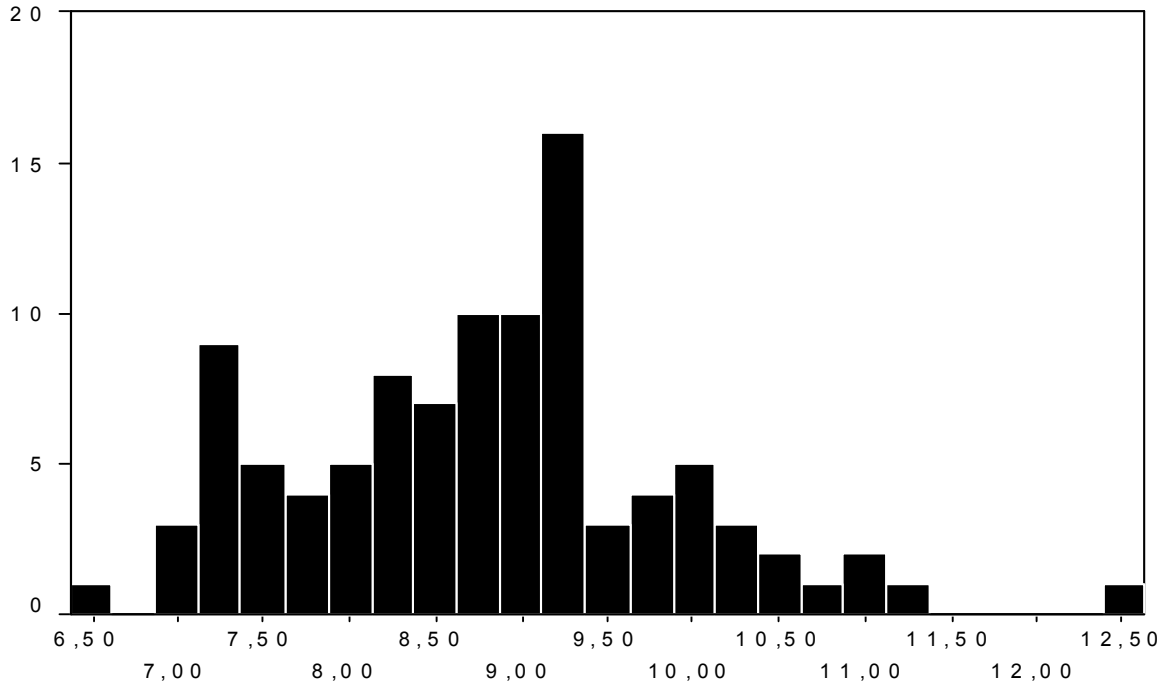
*Mann-Whitney U test p<0,001*

**Hasta sayısı (n=167)**



**Ortalama sabah Hb değeri**

**Şekil 3: Araştırmaya katılan hastaların ortalama sabah Hb değerlerinin dağılımı**

**Hasta sayısı (n=103)****Ortalama sabah Hb değeri****Şekil 4: Transfüzyon yapılan hastaların ortalama sabah Hb değerlerinin dağılımı**

Transfüzyon yapılan hastaların %77,7'sinin, transfüzyon yapılmayan hastaların ise %20,3'ünün giriş Hb değeri 10gr/dl'nin altında bulunmuştur (Tablo 10).

**Tablo 10: Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların giriş Hb değerlerine göre dağılımı ve mortalite oranları**

Hemoglobin değeri (gr/dl)	Transfüzyon yapılma durumu									
	Yapılmamış					Yapılmış				
	n	(%)	Ölen	Yaşayan	Mortalite%	n	(%)	Ölen	Yaşayan	Mortalite%
7 ve altı	-	-	-	-	-	10 (9,7%)	5	5	5	50%
7-10 arası	13	(20,3%)	2	11	15%	70 (68%)	33	37	37	47%
10 ve üzeri	51	(79,7%)	13	38	25%	23 (22,3%)	7	16	16	30%
<b>Toplam</b>	<b>64</b>	<b>(100%)</b>	<b>15</b>	<b>49</b>	<b>23% *</b>	<b>103</b>	<b>(100%)</b>	<b>45</b>	<b>58</b>	<b>44%*</b>

\* p= 0.08

Yoğun bakımda yapılan transfüzyon endikasyonlarına baktığımızda % 63 oranı ile ilk sırayı ‘düşük hemoglobin değeri’ almaktadır (Tablo 11).

**Tablo 11: Yoğun bakımda yapılan ES transfüzyon olaylarının endikasyonlarına göre dağılımları**

<b>Endikasyon</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Düşük hemoglobin değeri</b>	185	62,7
<b>Aktif kanama</b>	49	16,6
<b>İskemi</b>	27	9,2
<b>Hemodinamik instabilite</b>	26	8,8
<b>Cerrahi prosedür</b>	7	2,4
<b>Kardiyak outputu artırmak</b>	1	0,3
<b>Toplam</b>	295	100,0

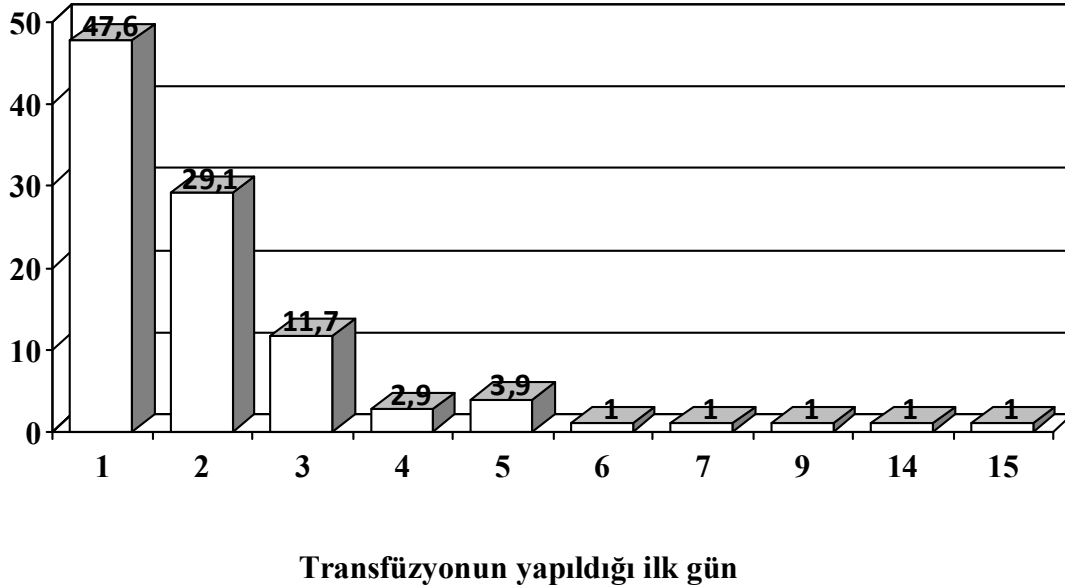
Çalışmamızda saptadığımız pretransfüzyon Hb değeri 7,6 olmakla birlikte, endikasyon verilen 295 transfüzyon olayının dağılımları incelendiğinde; 2/3 gibi büyük oranda transfüzyon eylemi, pretransfüzyon Hb değeri 7-10 arasında iken yapılmış olup bunlarında %61,5’i düşük Hb endikasyonu ile yapılmıştır. Diğer büyük kısmı oluşturan 89 transfüzyon eylemi ise pretransfüzyon Hb değeri 7 ve altında iken uygulanmış, bunların %66,3’ü yine düşük Hb, %31,5’i hemoraji endikasyonu ile yapılmıştır. Pretransfüzyon Hb değeri 10 ve üzerinde olmakla birlikte transfüzyon uygulanan 4 hastanın endikasyonları incelendiğinde, iskemi nedeniyle 1 hastaya, cerrahi prosedür nedeniyle (Flep operasyonun postoperatif döneminde; yara iyileşmesini hızlandırmak) 2 hastaya ve hemodinamik instabilite nedeniyle 1 hastaya transfüzyon uygulanmıştır. Bu durumda, birçok hekimce transfüzyon eşiği olarak teorikte kabul edilen 7 ve altında, yalnızca 89 transfüzyon eylemi uygulanmış olup, 206 transfüzyon eylemi ise hekimin hastaya özgü klinik yaklaşımla verdiği kararlarla uygulanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12: Transfüzyondan önceki hb değerlerinin transfüzyon endikasyonlarına göre dağılımları**

Transfüzyon öncesi hb değeri (gr/dl)	Transfüzyon endikasyonu													
	Düşük Hb değeri		Hemoraji		Iskemi		Cerrahi prosedür		Kardiyak output arttırmak		Hemodinamik insitabilite		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
7 ve altı	59	66,3	28	31,5	-	-	-	-	-	-	2	2,2	89	100
7-10 arası	126	62,4	21	10,4	26	12,9	5	2,5	1	0,4	23	11,4	202	100
10 ve üstü	-	-	-	-	1	25	2	50	-	-	1	25	4	100

Hastaların %90'a yakınına ilk üç gün içinde transfüzyon yapılmıştır. Hastaların yarıya yakınına ise (%47,6) yoğun bakımda kaldıkları ilk gün transfüzyon yapılmıştır (Şekil 5).

**Hasta sayısı (%)**



**Şekil 5: Transfüzyon yapılan hastaların transfüzyonun yapıldığı güne göre dağılımları**

Yoğun bakımda yatan hastalardaki transfüzyon uygulamalarında ortalama ES miktarı  $4.5 \pm 4.5$  Ü'dir. Transfüzyon alan bir hastaya en az bir, en fazla 23 Ü ES verilmiştir. Yoğun bakımda yapılan toplam transfüzyon sayısı 295'dir. Hastalara ilk transfüzyon ortalama

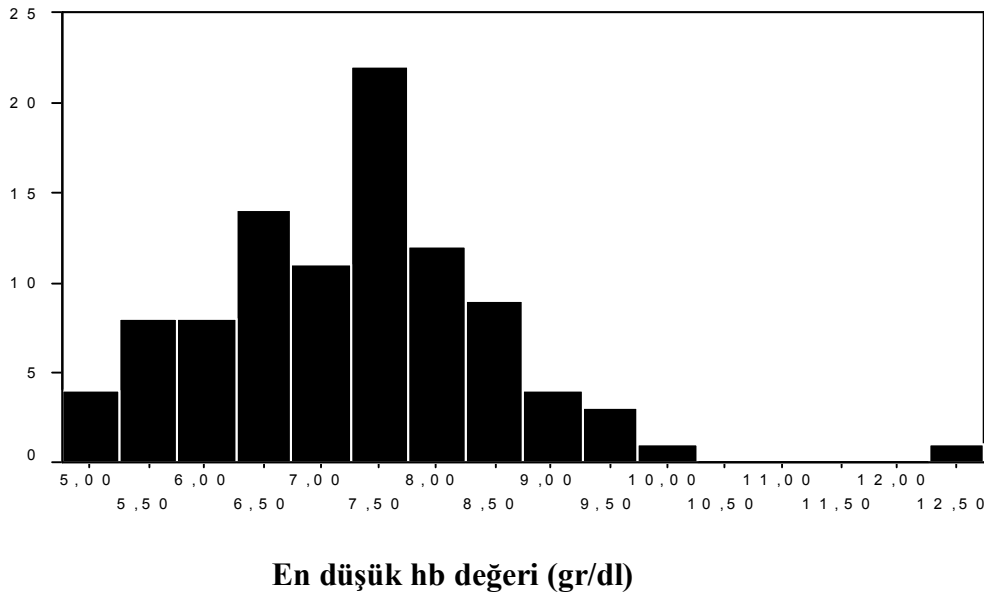
2,2±2,2 günde yapılmıştır. Yoğun bakımdaki hastalara toplam 468 ünite ES verilmiştir. Katılımcıların transfüzyon sonuçları Tablo 13’de sunulmuştur.

**Tablo 13: Transfüzyon yapılan hastaların ES transfüzyon sonuçlarına göre dağılımları**

	<b>Ortalama (ss)</b>	<b>Ortanca (1.-3. çeyreklikler)</b>
<b>Pretransfüzyon Hb değeri (gr/dl)</b>	7,6 (1,2)	7,6 (6,9-8,3)
<b>ES miktarı (ünite)</b>	4,5 (4,5)	3,0 (2,0-6,0)
<b>Posttransfüzyon Hb değeri (gr/dl)</b>	9,3 (1,2)	9,2 (8,5-10,1)

Transfüzyon yapılan hastaların %95’inde Hb değeri 9gr/dl ve altında olduğunda transfüzyon yapılmıştır. Bir hastaya Hb değeri 12,30 iken cerrahi prosedür (Flep operasyonun postoperatif döneminde; yara iyileşmesini hızlandırmak) nedeniyle transfüzyon yapılmıştır (Şekil 6).

#### Hasta sayısı (n=103)



**Şekil 6: Transfüzyon yapılan hastaların en düşük Hb değerlerine göre dağılımları**

Hastaların yoğun bakımdaki giriş tanılarıyla transfüzyon yapılma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14: Yoğun bakımda yatan hastaların giriş tanılarına ve transfüzyon yapılma durumuna göre dağılımları**

	Transfüzyon yapılma durumu					
	Yapılmamış		Yapılmış		Toplam	
Giriş tanısı	n	%	n	%	n	%
<b>Cerrahi</b>	32	43,8	41	56,2	73	100,0
<b>Medikal</b>	31	34,4	59	56,2	90	100,0
<b>Travma</b>	1	25,0	3	75,0	4	100,0

*Fisher's Exact Test*  $\chi^2=1,7$   $p=0,4$

Transfüzyon yapılmayan hastaların %73,4'ü, yapılan hastaların ise % 54,4'ü bir haftadan az süre yoğun bakımda kalmışlardır (Tablo 15).

**Tablo 15: Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların yoğun bakımda kaldıkları güne göre dağılımları**

Yoğun bakımda kalınan gün sayısı	Transfüzyon yapılanlar		Transfüzyon yapılmayanlar	
	n	%	n	%
<b>4 günden az</b>	20	19,4	24	37,5
<b>4-6 gün</b>	36	35,0	23	35,9
<b>7-9 gün</b>	10	9,7	10	15,6
<b>10-12 gün</b>	8	7,8	4	6,3
<b>13-15 gün</b>	7	6,8	2	3,1
<b>16-18 gün</b>	4	3,9	0	0,0
<b>19-21 gün</b>	6	5,8	0	0,0
<b>21 günden fazla</b>	12	11,7	1	1,6
<b>Toplam</b>	103	100,0	64	100,0

Yoğun bakımdaki hastalardan ölenlerin en kötü SOFA değer ortancası (10), servise taburcu olanlardan (4) anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. ( $p < 0.001$ )

Yoğun bakımdaki hastalardan toplam 26026,5 ml kan alınmıştır. Her bir hastadan alınan kan miktarı ortanca 87,0 (min.17 – maks.718) ml.dir. YBÜ'si günü başına hastalardan ortalama 19.2 ml tetkik amaçlı kan alınmıştır. Hasta başına alınan günlük ortalama kan

miktarı 17.85 ml dir.Transfüzyon alan hastaların YBÜ'si günü başına ortalama flebotomi miktarı 19.57 ml iken, transfüzyon almayanlarda ise 14.45 ml olarak bulunmuştur.

**Tablo 16: Araştırmaya katılan hastaların yoğun bakıma girişteki hemoglobin değerlerine ve total flebotomi miktarına göre dağılımı**

Transfüzyon öncesi hb değeri (gr/dl) (n)	Toplam flebotomi miktarı	Hasta başına günlük flebotomi miktarı
7 ve altı (10)	971	18,67
7-10 arası (83)	16034	18,90
10 ve üstü (74)	9021,5	16,13

Çalışmamız sürecinde yoğun bakımda takip edilen hastaların %35,9'u kaybedilmiştir. Bunların %36,8'i kadın, %35,2'si erkektir. Ölümler en çok üçüncü günde olmuştur. Transfüzyon yapılan hastalarla yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında transfüzyon yapılanların yapılmayanlara göre yoğun bakımda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun süre kaldıkları, ölüm oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 17).

**Tablo 17: Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların yoğun bakım klinik sonuçlarına göre dağılımları**

Transfüzyon durumu	Yoğun bakımda klinik sonuç					
	Taburcu		Eksitus		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Yapılmamış	49	76,6	15	23,4	64	100,0
Yapılmış	58	56,3	45	43,7	103	100,0

$$x^2=7.03 \quad p=0,008$$

Grup 1 ve Grup 2'nin özellikleri incelediğimizde; hastaların yaşları, YBÜ'nde kalış gün sayısı ve Hb değişimleri açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalığın ciddiyetini gösteren giriş SOFA ve APACHE II skoru beklendiği gibi grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulundu. YBÜ'deki takiplerinde mekanik ventilasyon süresi grup 2'de yüksek olarak saptandı. Hastalarda kullanılan ES ünite sayısı grup 1'de (1.85±2.7), grup 2'den (4.5 ±5.5) daha az gerçekleşmiş ve toplam flebotomi miktarı grup 1'de daha az saptanmıştır. Gruplar arasında "Hb değişiminde" bir fark saptanmamakla birlikte Grup 2'de 'minimum

Hb' daha düşük saptanmıştır (Tablo 18).

**Tablo 18: Ölen Ve Yaşayan Hasta Gruplarının Özellikleri**

Özellikler	Outcome	N	Mean	Std. Deviation	p
Yaş	Grup 1	107	57,07	18,55	,448
	Grup 2	60	54,78	18,63	
YBÜ gün sayısı	Grup 1	107	8,07	9,13	,238
	Grup 2	60	9,92	9,88	
Giriş SOFA skoru	Grup 1	107	3,79	2,70	,000
	Grup 2	60	7,63	3,16	
Giriş APACHE II skoru	Grup 1	107	13,66	5,88	,000
	Grup 2	60	17,77	6,19	
En kötü SOFA skoru	Grup 1	107	4,16	2,92	,000
	Grup 2	60	11,13	3,82	
Tranfüzyon sayısı	Grup 1	58	2,34	1,69	,011
	Grup 2	45	3,62	2,92	
Mekanik Vent.gün sayısı	Grup 1	107	4,20	7,68	,000
	Grup 2	60	9,02	7,84	
Giriş Hb	Grup 1	107	10,33	2,34	,009
	Grup 2	60	9,38	2,10	
Hb minimum	Grup 1	107	8,70	1,87	,002
	Grup 2	60	7,84	1,54	
Hb değişim	Grup 1	107	1,63	1,74	,718
	Grup 2	60	1,54	1,41	
Toplam Flebotomi	Grup 1	107	123,25	142,31	,000
	Grup 2	60	213,97	160,52	
Toplam ES sayısı	Grup 1	107	1,85	2,70	,001
	Grup 2	60	4,50	5,59	

**Grup 1:** Servise taburcu **Grup 2:** Exitus

Yapılan transfüzyonların büyük kısmı ilk günlerde yapılmış olmakla birlikte, günler gruplanarak klinik sonuca etkisi incelendiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 19).

**Tablo 19: Transfüzyon yapılan hastalarda, transfüzyon günü ve klinik sonuç ilişkisi**

	Klinik sonuç					
	Grup 1		Grup 2		Toplam	
Transfüzyon günü	n	%	n	%	n	%
3 gün ve altı	50	55	41	45	91	100
4-6 gün	5	62.5	3	37.5	8	100
7-9gün	1	50	1	50	2	100
13-15	2	100	0	0	2	100
<b>Total</b>	58	56.3	45	43.7	103	100

P= 0,424

Hastalara verilen ES ünite sayısının gruplar arasındaki mortaliteye etkisi incelendiğinde; transfüze edilen ES sayısı arttıkça mortalite oranlarının da arttığı saptanmıştır (Tablo 20).

**Tablo 20: Yaşayan ve ölen hastaların toplam ES miktarı açısından karşılaştırılması**

Toplam ES miktarı	Klinik sonuç					
	servise taburcu		exitus		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
0	49	76.5	15	23.5	64	100
1	17	70.8	7	29.2	24	100
2	11	61.1	7	38.9	18	100
3	7	46.6	8	53.4	15	100
4 ve↑	23	50	23	50	46	100
<b>Toplam</b>	107	64.1	60	35.9	167	100

P= 0.001

Çalışmamızda **toplam flebotomi miktarı** ile; transfüzyon sayısı, toplam ES ünite sayısı arasında orta ve YBÜ gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi arasında da yüksek korelasyon olduğunu saptadık (Tablo 21).

**Tablo 21: Total flebotomi ile ilişkili parametrelerin univariate korelasyon analizi**

PARAMETRE	R	p
En kötü SOFA skoru	,371	,000
Tranfözyon sayısı	,697	,000
Toplam ES sayısı	,520	,000
YBÜ gün sayısı	,859	,000
Mekanik Vent. gün sayısı	,845	,000
Hb minimum	-,386	,000
Yaş	-,090	,246

Çalışmamızda **Hb değişim miktarı** ile YBÜ gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi ve toplam flebotomi miktarı ile zayıf korelasyon gösterdiğini bulduk (Tablo 22).

**Tablo 22: Hb değişim miktarı ile ilişkili parametrelerin univariate korelasyon analizi**

PARAMETRE	R	p
YBÜ gün sayısı	,306	,000
Mekanik Vent. gün sayısı	,188	,015
Toplam Flebotomi	,271	,000
Hb minimum	-,106	,173
Tranfözyon sayısı	,178	,072
Giriş SOFA skoru	-,130	,094
Giriş APACHE II skoru	-,138	,076
En kötü SOFA skoru	-,035	,653
Yaş	-,147	,058
Toplam ES sayısı	,045	,562

Çok değişkenli regresyon analizi yapıldığında ise Hb değişim miktarının bağımsız belirleyicilerinin yoğun bakım gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi ve total flebotomi miktarı olduğunu bulduk (Tablo 23).

**Tablo 23: Hb değişim ile ilişkili parametrelerin multivariate regresyon analizi**

<b>PARAMETRE</b>	<b>Beta</b>	<b>p</b>
<b>YBÜ gün sayısı</b>	,509	,004
<b>Mekanik Vent. gün sayısı</b>	-,553	,001
<b>Toplam flebotomi</b>	,370	,001

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, kriterlerimize uygun 167 hasta 1459 YBÜ'si günü takip edilmiştir. Hastaların kabul tanılarına baktığımızda büyük bir kısmı postoperatif dönemde (%34,1) ya da solunum yetersizliği (%33,5) sebebiyle yoğun bakıma yatırılmıştır. Transfüzyonların en büyük nedeni (%62,7) düşük Hb değeri olarak tespit edilmiştir. Transfüzyon yapılanların yapılmayanlara göre yoğun bakımda anlamlı derecede daha uzun süre kaldıkları, ölüm oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Anemi, kritik hastalarda sık karşılaşılan, önemli bir sorundur ve büyük bir kısmında yoğun bakım ünitesine kabul sırasında anemi mevcuttur. Bizim çalışmamızda da transfüzyonların % 90' a yakının ilk 3 günde gerçekleşmesi, hastaların YBÜ sine zaten anemi sınırında gelmiş olabileceklerini ve YB öncesi dönemle ilgili etkenleri düşündürmektedir. Bu hastaların, yoğun bakım izlemleri sürecinde bir çok faktöre bağlı olarak anemi insidansı artmakta veya var olan anemi derinleşmektedir (1,5-10). Kritik hastalardaki anemi nedenleri multifaktöriyeldir. Bu faktörlerden biri olarak tanı amacıyla kritik hastalardan kan alınması, gözardı edilen ancak aneminin en önemli nedenlerinden biridir. Bu miktar, çalışmalarda ortalama 40-41 ml/gün olarak bildirilmiştir (5). Yapılan çalışmalar tanı amaçlı flebotomiler ile eritrosit transfüzyonu miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (6).

Çalışmamızda, anemi ciddiyetindeki artışın sebeplerinden biri olarak, yoğun bakım süresince hastadan takip amaçlı alınan flebotominin de etkili olduğu bulundu. Anemi ciddiyetindeki artışın; flebotomiyle zayıf biçimde korelasyon göstermesine rağmen çok değişkenli regresyon analizi ile flebotominin bağımsız bir etken olduğu saptandı. Tek değişkenli korelasyon analizinde, flebotomi miktarı ile toplam transfüzyon miktarı arasında ilişki olması bize hemogloblin değişiminde minimal bir değişim olduğunda bile, yoğun bakımda takip edilen hasta grubunda transfüzyonun gecikmeden yapıldığını düşündürmektedir. Ayrıca hastaların YBÜ gün sayısı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı arttıkça, flebotomi miktarının arttığını saptadık. Çalışmamızda günlük tetkik amaçlı alınan kan miktarı, litaretürdeki ortalamanın altında olup, YBÜ'si günü başına ortalama 19.2ml dir. Bunun sebebi olarak hekimlerin mali disiplin uygulamaları, gereksiz tetkik istekleri açısından uyarılması ve konuyla ilgili literatürlerin hekimlerce dikkate alınması olarak düşünülebilir. Çalışmalarda bildirilen, YBÜ'de günlük flebotomi ile kayıp 40 ile 70 ml/gün arasında ve Hb'deki günlük azalma-kayıp her gün için 0.52 g/dl dir; bu hastalar için büyük bir azalma olarak tespit edilmiştir (5,55). Ancak biz bulduğumuz flebotomi miktarında bile litaretürdeki bilgiler ile paralel olarak anemiye katkısı açısından olumsuz etkilerinin olduğunu görmekteyiz.

Hastalardaki anemi şiddetini tanımlamada kullandığımız, Hb değişimi; YBÜ'si gün sayısı, mekanik ventilasyon süresi ve toplam flebotomi ile zayıf biçimde korole olmakla birlikte, her birinin Hb değişiminin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptadık. Bu durum yoğun bakım süreçlerinde kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi geliştirmemizi, erken weaning planlanmasını ve gereksiz tetkiklerden kaçınmamızın her birinin anemiyi önlemede bize yardımcı bir unsur olduğunu göstermektedir.

Kritik hastalarda anemiye tolerans; hastanın klinik durumu, eşlik eden komorbiditeler ve dolaşan volüme bağlı olarak değişmektedir. Dolayısıyla hastaların transfüzyon gereksinimleri ve hangi düzeyde transfüzyon yapılması gerektiği hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu konuyla ilgili pek çok çalışma bildirilmiştir (5,7,21-25). Chohan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ES transfüzyon eşiği 7.8 olarak bildirilirken, Corwin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8.6, Vincent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8.4, Rao MP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8.5 olarak belirtilmiştir (26-28). Çalışmamızda litaretürle uyumlu biçimde ES transfüzyon eşiği olarak  $7,6 \pm 1,2$ gr bulunmuştur. Ortalama posttransfüzyon Hb değeri ise  $9,3 \pm 1,2$ gr/dl'dir. Yapılan toplam 295 transfüzyon kararını incelediğimizde, birçok hekimce transfüzyon eşik değeri olarak teorikte kabul edilen 7 ve altında, yalnızca 89 transfüzyon eylemi uygulanmış olup, 206 transfüzyon eylemi ise hekimin hastaya özgü klinik yaklaşımla verdiği kararlarla uygulanmıştır. Ancak 7 ve üzerinde yapılan transfüzyonların % 61.5 inde transfüzyon endikasyonunun 'düşük Hb' olarak tanımlandığı görülüp, bu durumun hekimin endikasyon tanımına yeterli önem vermemesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Konuyla ilgili yapılan, transfüzyon tıbbında ilk büyük randomize çalışma, Hebert ve arkadaşlarının yaptığı "**TRICC çalışmasıdır**". 838 hastalık bu çalışmada transfüzyon stratejisi ile mortalite ve morbidite arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur (23). Serbest transfüzyon stratejisi (Hb 10-12 gr/dl arasında tutulduğu ve Hb nin <10 gr/dl olduğunda transfüzyonun yapıldığı grup) ile kısıtlanmış transfüzyon stratejisini (Hb7-9 gr/dl arasında tutulduğu ve Hb < 7 gr/dl olduğunda transfüzyon yapıldığı grup) karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite oranları farklı olmamakla birlikte genel hastane mortalite oranı kısıtlı transfüzyon stratejisi uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada transfüzyon sınır endikasyonu Hb değeri 7-9 gr/dl önerilmiş ve Hb düzeyinin 7 oluncaya kadar transfüzyon yapılmamasının mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir. Kısıtlanmış transfüzyon rejimi ile özellikle 55 yaşından küçük hastalarda daha düşük mortalite oranları (%6 ya karşılık %13) elde edilmiştir.

Bizim çalışmamız sürecinde ise yoğun bakımda takip edilen hastaların %35,9'u kaybedilmiştir. Hastaların yoğun bakıma girişte ek hastalıklarının bulunması ile mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ancak giriş APACHE II ve SOFA skoru yüksek olan yani kliniği daha kötü olan hastaların daha fazla transfüzyon ihtiyacı olmuştur. Hastalara verilen ES sayısı arttıkça mortalite oranlarında arttığı saptanmıştır.

Yoğun Bakımda “**Anemi ve Kan Transfüzyonu grubunun**” ileriye dönük olarak yaptıkları bir başka çalışmada 3534 hasta ele alınmıştır. Transfüzyon uygulananlarda mortalite oranı belirgin daha yüksek (%29 a karşılık %14.9 P<0.001) bulunmuştur. Transfüze edilen ünite sayısı arttıkça, mortalite riski de artmaktadır. Ek olarak bu çalışma kan transfüzyonu, organ fonksiyon bozukluğu ve artmış mortalite arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde “**CRIT çalışması**” olarak adlandırılan çalışmada, takibe alınan 4892 hastada (ortalama 60 yaş) klinik sağ kalım ile anemi ve kan transfüzyonlarının ilişkisi incelenmiştir. Klinik sağ kalım ile transfüze edilen kan miktarının birbirinden bağımsız faktörler olduğu açıklanmıştır (130). APACHE II ve SOFA ile hastalık şiddeti belirlenen hastaların hastalığın ciddiyeti ile transfüzyon ünite sayısı arasında korelasyon bulunmuştur. Ayrıca multivaryant analizlerde transfüzyon yapılan eritrosit süspansiyonu miktarı yoğun bakımda veya hastanede kalış süresinde artma yönünde bir ilişki saptanmıştır.

Ölen ve taburcu olanlar arasında Hb değişiminde bir fark saptanmamakla birlikte, ölenlere tedavi amaçlı daha fazla kan ürünü verilmesine rağmen; en düşük Hb daha düşük saptanmıştır. Dolayısıyla fazla kan transfüzyonu yapılması Hb nin düşme eğilimini değiştirememiştir. Sonuç olarak bu durum bize, kan transfüzyonlarında kısıtlayıcı bir strateji uygulanmasını, tetkik amaçlı kan alınmasını minimal düzeye indirmemizi ve transfüzyon uygulanırken anemiye neden olan asıl faktörlerin ortadan kaldırılmaya çalışılması gerektiğini göstermektedir.

Yakın zamandaki “**SOAP çalışmasında**” 3147 kayıtlı hastadan %33'ü transfüzyon almıştır. Genelde hastalar ağır klinik tabloda ve ileri yaştadır. Transfüzyon alan ve almayan benzer hastaların mortalite oranları karşılaştırıldığında, transfüzyon almayan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumda SOAP çalışması; CRIT ve ABC çalışmalarına göre tersini söylemektedir. Çalışmada bu durumun Avrupadaki lökositin arındırma uygulamasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (131 ).

**Bütün bu çalışmalar değerlendirildiğinde anemi tedavisinde asıl amacımız ne olmalı?** Sadece düşük Hb için transfüzyon gerçekleştirirsek, elbette Hb düzeyini yükseltmeyi başarırız. (Her 1 Ü ES için 1 g/dl) Fakat birçok klinisyen; oksijen sunumunu ve kullanımını

artırmayı ana hedef olarak görmektedir. Kuşkusuz oksijen sunumu anemide azalır (62). Ancak, gerekli O<sub>2</sub> sunumunu artırma girişimlerine rağmen, doku oksijenasyonu veya O<sub>2</sub> kullanımını artıran sonuçlara ulaşamamıştır.

Prospektif randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerde, oksijen kullanımı ve oksijen sunumunun normal üstü değerlerinin temin edilmesinin faydalarının doğrulanması sağlanamamıştır. Ayrıca bu stratejinin belkide kötü klinik sonuçlar ve artan mortaliteyle sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir. Bu tartışmalara rağmen çoğunlukla klinik amaç, kritik hastaların tedavisinde oksijen sunumunu düzeltmektir (44).

Henüz kritik hastalarda Hb 5 ile 7 g/dl arasında transfüzyonun fayda ve zararlarını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bir çok merkezli çalışmada transfüzyonu reddeden hastalarda postoperatif çıkışlarında, Hb < 5.1 g/dl olduğunda net olarak artan mortalite ve morbidite gösterilmiştir (73).

Anemi değerlendirmesi; Hb ve Hct ölçümleri ile yapılır. Dolaşımdaki eritrosit kitlesi ile plazma arasındaki ilişkide düşünülmelidir. Kritik hastalarda; her ikisini birden ciddi biçimde değiştiren bir çok faktör vardır. Anemi varlığında, tedavi ve patofizyoloji aynı anda değerlendirilmelidir. Bu ayrıntı büyük çalışmalarda sıkça belirsizdir çünkü ölçümü zor, pahalı, istatistiksel analizi sağlayacak sınıflandırma zordur (9).

Yoğun bakım ünitelerinde kan transfüzyonu sıklıkla uygulanmakta, transfüzyon sınırları konusunda belirlenmiş protokoller bulunmamaktadır. Transfüzyon uygulamalarında ciddi değişkenlik görülmekte, aneminin etkin tedavisi ve klinik sağkalım üzerine etkisi tam olarak tanımlanamamaktadır. Yoğun bakım ünitelerindeki değişik tipteki hasta popülasyonuna standart bir transfüzyon protokolü uygulanamaz. Ayrıca hastaların bireysel olarak anemiye toleransı transfüzyon konusunda karar verirken en önemli faktördür. Her bir hastanın akut Hb düşüşüne karşı kompensasyonunu incelemek gerekir. Bugün transfüzyon pratiğindeki en büyük sorun; bireysel olarak anemiye tolerans ve adaptasyonun tespit edilmesindeki zorluktur.

Sonuç olarak; hekimler, hastaların bireysel olarak anemiye kompanse ve tolere etme yeteneği hesaba katmalı, transfüzyon endikasyonunu belirlemeli ve sadece Hb değerini temel alarak transfüzyon kararı vermemelidir. Transfüzyonun; immunolojik ve inflamatuvar sonuçlarıyla birlikte risk ve yararları da düşünülerek optimum nokta belirlenmelidir.

**YARARLANILAN KAYNAKLAR:**

1. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL (2003). Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit care Med*, 31:406-410.
2. Corwin HL, Hampers MD, Surgenor SD (2003). Anemia, blood transfusion, and erythropoietin in the critically ill. *Clinical Pulmonary* 10:219-225.
3. DeBellis RJ (2007). Anemia in critical care patients: Incidence, etiology, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Use of treatment guidelines and protocols to improve outcomes in cancer and critical care patients with anemia 64( Supplement 2):14-21.
4. Hebert PC , Tinmouth A , Corwin H (2003). Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 31: 672-677.
5. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al (2002). Anemia and blood transfusion in critically ill patients *JAMA* 288:1499-1507.
6. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A (1995). RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest* 108:767-771.
7. S.S. Chohan, F.McArdle, D.B.L. McClelland, S.J. Mackenzie, T.S. Walsh (2003). Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sanguinis* 84,211-218.
8. Howard L. Corwin, Andrew Gettinger at all (2004). The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39-52
9. Walsh and Saleh. *Br J Aneesth* (2006); 97:278-91
10. Corwin HL, at all. *Crit Care Med* (1999); 27:2346-50

11. Jean Louis Vincent, Jean-François Baron, Konrad Reinhart et al (2002). Anemia and Blood Transfusion in Critically ill Patients JAMA. 288:1499-1507
12. Low LL, Harrington GR, Stolfus DP (1995). The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. Chest 108:216-219
13. Napolitano LM (2004). Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. Critical Care 8 18
14. Timouth AT, McIntyre LA, Fowler RA (2008). Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients CMAJ 178:49-57
15. Corwin HL, Surgenor SD, Gettinger A (2003). Transfusion practice in the critically ill. Crit Care Med 31:668-671
16. Vincent JL, Sakr Y, Creteur J (2003). Anemia in the intensive care unit. Can J Anesth 50:53-59
17. Scharte M, Fink MP (2003). Red blood cell physiology in critical illness. Crit Care Med 31:651-657
18. Rogers JT (1996). Ferritin translation of IL-1 and IL-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. Blood 87:2525-2537
19. Rao MP, Boralessa H, Morgan C et al (2002). Blood component use in critically ill patients. Anaesthesia 57:530-534
20. Corwin HL, Abraham E et al (2001). Anemia and blood transfusion in the critically ill: Current clinical practice in the US. Crit Care Med; 29(Suppl):A3
21. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al (1999). Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. Crit Care 3:57-63

22. Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D (2002). Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 16:187-199
23. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999). A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Trials Group N Engl J Med* 340:409-417
24. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al (1998). A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 26:482-487
25. Marshall JC (2004). Transfusion trigger: when to transfuse? *Critical Care* 8:31-33
26. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: Blood Transfusion and the Anaesthetists. [http://www.aagbi.org/guidelines.html] (Accessed 29th December 2002)
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Perioperative Blood Transfusion For elective Surgery: A National Clinical Guideline. *www document*. [http://www.sign.acuk] (Accessed 29th December 2002)
28. McClelland DBL(ed): Handbook of Transfusion Medicine. *www document*. [http://www.transfusionguidelines.org.uk] (Accessed 29th December 2002)
29. Bodur S, Yenen Ş. Çağlar Boyu Transfüzyon, Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu (VIII) (12 - 16 Aralık 2005) s.22-29
30. Bayık M. Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, No: 44, Mayıs 2005; s. 9-14
31. Vanderkooi JM, Erecinska M, Silver IA (1991). Oxygen in mammalian tissue: methods of measurement and affinities of various reactions. *260: C1131-1150*
32. Scheufler KM (2004). Tissue oxygenation and capacity to deliver O<sub>2</sub> do the two go together? *31:45-54*

33. Kayhan Z (2004).Klinik anestezi.Logos yayıncılık, Ankara, pp 191-242
34. Pocock G, Richards CD(1999).Human physiology, the basis of medicine. Oxford University Pres, Oxford, pp 235-255
35. Cote CJ Goldstein EA Fuchsman WH (1988). The effect of nail polish on pulse oximetry,Anesth Analg 67:683-686
36. Nathan AT,Singer M (1999). The oxygen trail:tissue oxygenation. 55: 96-108
37. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M (2005). The microcirculation as a functional system 9:S3-8
38. Ince C (2005). The microcirculation is the motor of sepsis 9:S13-S19
39. Marino PL. Erythrocyte transfusions 1998. In: Zinner SR, editor. The ICU Book. USA: Williams and Wilkins; p. 691-708
40. Emmanuel JE, McClelland B,Page R,editors. The Clinical Use of Blood Medicine, Obstetrics, Pediatrics, Surgery Anaesthesia, Trauma & Burns. World Health Organisation, 1997;337
41. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al (1999). Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoetic response in the anemia of medical intensive care patients. Crit Care Med; 27: 2630-9.
42. Dial S, Delabays E, Albert M, et al (2005). Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg; 130: 654-61.
43. Hajjar LA,Auler Junior JOC, Santos L,Galas F (2007). Blood transfusion in critically ill patients: state of the art.Clinics; 62(4):507-24
- 44 Hebert Paul C,Phillipe Van der Linden et al(2004) Physiologic aspects of anemia. Crit Care Clin 20: 187-212

45. Arthur C. Guyton and John E. Hall./Textbook of Medical Physiology" 11th edition
46. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al (1996). Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348: 1058-60
47. Cook D,Heyland D,Griffith L,Cook R, Marshall J, Pagliarello J (1999). Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation.Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 27:2812-17
48. Potolidis E, Vakounti E, GeorgopoulosD (2005). Anemia in critically ill patients. In Vincent L (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine.Springer-Verlag Berlin Heidelberg,Printed in Germany,pp 491-504
49. Andrews T, Waterman H, Hillier V (1999). Blood gas analysis: A study of blood loss in intensive care. *J Adv Nurs* 30: 851-7.
50. Ba VN, Bota DP,Melot C, Vincent JL (2003). Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients.*Crit Care Med.* 31:406-410
51. Weiss G,Goodnough LT. Anemia of chronic disease (2005). *N Eng j Med*; 352:1011-23
52. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C (2000). Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood*; 96:823-33
53. Britton RS, Lwicester KL et al (2002). Iron toxicity and chelation therapy. *Int J hematol* 76:219-228
54. Van Iperen CE,Gaillard CAM,et al (2000). Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:2773-2778
55. Lapointe M (2004). Iron supplementantation in the intensive care unit: when, how much and by what route.*Crit Care* 8:325-326

56. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2002). Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827-35
57. Kristen C. Sihler, Lena M. Napolitano (2008). Anemia of inflammation in critically ill patients. *Journal of intensive care medicine* 23:295-302
58. Corwin HL (2004). Erythropoietin in the critically ill - is it more than just blood? *Crit Care* 8:325-326
59. Jelkman W (1998). Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 18:555-9.
60. Krantz SB (1994). Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 307:353-359
61. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP (1999). Transfusion medicine. First of two parts--blood transfusion. *N Eng J Med* 340:438-447
62. Cavill I (2002). Eritropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 15:399-409
63. Weiss G (2002). Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev*;16:87-96.
64. Means RT Jr (2003). Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2:116-21.
65. Gordeuk VR, Delanghe JR, Langlois MR, Boelaert JR (2001). Iron status and the outcome of HIV infection: An Overview. *J Clin Virol* 20:111-5.
66. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al (2001). Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care*. 16:36-41.

67. Hardy JF (2004). Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfusion and Apheresis Science*.31:55-66.
68. Mahmut Bayık Kanın klinik kullanımıyla ilgili politika rehber ve komiteler Ulusal kan merkezleri ve Transfüzyon tıbbı kursu IX Kurs Kitabı 2006 S16-20
69. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al (2000). Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology*. 93:1004-10.
70. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB (2000). Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion*. 40:457-60.
71. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M et al (2000). Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology*.92:1646-52.
72. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD et al (2000). Critical oxygen delivery in conscious humans is less than  $7.3 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}(-1) \times \text{min}(-1)$ . *Anesthesiology*.92:407-13.
73. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA (2002). Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 42:812-8.
74. Howell PJ, Bamber PA (1987). Severe acute anaemia in a Jehovah's Witness. Survival without blood transfusion. *Anaesthesia*. 42:44-8.
75. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB (2006). Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med*. 35( Suppl):S102-8.
76. West MA, Shapiro MB, Nathens AB et al (2006). Guidelines for transfusion in the trauma patient. *J Trauma*. 61:436-9.
77. Redman M, Regan F, Contreras M (1996). A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. *Vox Sang*. 71(4):216-20
78. Moore SB, Foss ML (2003). Ordering blood for the wrong patient--getting inside the minds of ordering physicians. *Mayo Clin Proc*. 78:1337-9.

79. Despotis GJ, Zhang L, Lublin DM (2007). Transfusion risks and transfusion-related pro-inflammatory responses. *Hematol Oncol Clin North Am.* 21:147-61.
80. Heddle NM, Klama LN, Griffith L et al (1993). A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion.* 33:794-7.
81. King KE, Shirey RS, Thoman SK (2004) Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion.* 44:25-9.
82. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA (2004). Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest*;126:249-258
83. Rajan GR (2005). Severe transfusion-related acute lung injury in the intensive care unit secondary to transfusion of fresh frozen plasma. *Anaesth Intensive Care*; 33:400-402.
84. Nakagawa M, Toy P (2004). Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases in one hospital. *Transfusion* 44:1689-1694.
85. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al (2005). Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic events in critically ill patients. *Crit Care Med* 33 (3):487-503.
86. Gajic O, Moore BS (2005). Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc* 80:766-770.
87. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al (2005). Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 33:721-726.
88. Kram R, Loer SA (2005). Transfusion-related acute lung injury: lack of recognition because of unawareness of this complication? *Eur J Anaesthesiol* 22:369-372.
89. Toy P, Gajic O (2004). Transfusion-related acute lung injury. *Anesth Analg* 99:1623-1624.

90. Domen RE, Hoeltge GA (2003). Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch Pathol Lab Med.* 127(3):316-20.
91. O'Shaughnessy DF, Atterbury C et al (2004). Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 126(1):11-28
92. Higgins MJ, Blackall DP (2005). Transfusion-associated graft-versus-host disease: a serious residual risk of blood transfusion. *Curr Hematol Rep.* 4(6):470-6.
93. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al (2003). Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 54:908-914.
94. Biedler AE, Schneider SO, Seyfert U, et al (2002). Impact of alloantigens and storage-associated factors on stimulated cytokine response in an in vitro model of blood transfusion. *Anesthesiology* 97:1102-1109.
95. Hyllner M, Tylman M, Bengtson JP, et al (2004). Complement activation in prestorage leucocyte-filtered plasma. *Transfus Med* 14:45-52.
96. Kirkley SA (1999). Proposed mechanisms of transfusion-induced immunomodulation. *Clin Diagn Lab Immunol.* 6:652-657.
97. Vamvakas EC, Blajchman MA (2001). Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* .97:1180-1195.
98. Silliman CC, Moore EE, Johnson JL, et al (2004). Transfusion of the injured patient: proceed with caution. *Shock.* 21:291-299.
99. Raghavan M, Marik PE (2005). Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest.* 127(1):295-307.
100. Vamvakas EC, Blajchman MA (2001). Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood.*;97(5):1180-95.

101. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J et al (2002). Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 30:2249-54.
102. Blajchman MA (2002). Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther.* 9:389-95
103. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA et al (2003). Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 575-89.
104. Dellinger EP, Anaya DA (2004). Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Crit Care.* 8:18-23.
105. Offner PJ (2004). Age of blood: does it make a difference? *Critical Care* 8:24-26
106. Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. *Transfusion.* 1999 ;39(3):277-81.
107. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM (1997). Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth.* 44:1256-61.
108. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, et al (2003). Time course of hemoglobin concentration in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 31: 406-10.
109. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1992). Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest.* 102:208-15.
110. Kern JW, Shoemaker WC (2002). Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med.* 30:1686-92.
111. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA et al (1990). Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med.* 18:940-4.

112. Lorente JA, Landín L, De Pablo R et al (1993). Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med.* 21:1312-8.
113. Fernandes CJ Jr, Akamine N et al (2001). Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care.* 5:362-7.
114. Marik PE, Sibbald WJ (1993). Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA.* 269:3024-9.
115. Zimmerman JL (2004). Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 32(Suppl):S542-77
116. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med.* 36:296-327.
117. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al (2001). Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med.* 29(2):227-34.
118. Wu WC, Rathore SS et al (2001). Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 345:1230-6.
- 119 Rao SV, Jollis JG, Harrington RA et al (2004). Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 292:1555-62.
120. Merlani P, Garnerin P, Diby M, Ferring M, Ricou B (2001). Quality improvement report: Linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical tests: blood gas analysis in intensive care. *BMJ.* 323:620-4.
121. Torres A, El-Ebiary M et al (1996). Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 9:1729-35.

122. Lapointe M (2004). Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route? *Crit Care*. 8:37-41.

1

123. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC (1999). Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int*. 55:2477-86.

2

124. Rentoul TM, Harrison VL, Shun A (2003). The effect of aprotinin on transfusion requirements in pediatric orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 7:142-148.

125. Haas S (2002). Aprotinin - a blood-saving substance. *Infus Ther Transfus Med*. 29:151-155

126. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al (2006). Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 3:CD003407.

127. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al (2006). Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 355:2071-84.

128. FDA/CDER drugg information page. Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>. Accessed May 8, 2007

129. Özet G (2006). Replasman sıvıları, yapay kan ve universal kan. *Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu IX*. Antalya

130. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al (2004). The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32(1):39-52.

131. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al (2006). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 34:344-53.

## ÖZGEÇMİŞ

**Dr. Murat BAĞCI**

**İ.Ü.İst.Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilimdalı**

**20.06.1978** yılında İstanbul'da doğdum.

İstanbul Bahçelievler Lisesi'ni bitirdim.

**1995-2002** tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gördüm.

**2005** yılından beri İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ABD'da uzmanlık eğitimimi sürdürmekteyim. Orta derecede İngilizce bilmekteyim. Evliyim. 1 çocuğum var.