

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNTRAOPERATİF OTOLOG VE HETEROLOG
KAN TRANSFÜZYONUNUN
HUMORAL İMMÜN YANITA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Yücel ERDOĞAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR - 2008

T.C

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**İNTRAOPERATİF OTOLOG VE HETEROLOG
KAN TRANSFÜZYONUNUN
HUMORAL İMMÜN YANITA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Yücel ERDOĞAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL

AFYONKARAHİSAR - 2008

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Tez Başığı : İntrooperatif Otolog ve Heterolog Kan Transfüzyonunun
Humoral İmmün Yanıtta Etkisi
Tezi Hazırlayan : Dr. Yücel ERDOĞAN
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL

İş bu çalışma jürimiz tarafından ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL

Üye

Yrd. Doç. Dr. Canan BALCI

Üye

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FİDAN

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŞEKKÜR

Tezimin konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı tez danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Demet DOĞAN EROL'a; eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Remziye GÜL SIVACI başta olmak üzere Sayın Yrd. Doç. Dr. Canan BALCI, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FİDAN ve Yrd. Doç. Dr. Yüksel ELA'ya tez çalışmamda yer alan hastaların toplanmasında verdiği destekten ve bilimsel önerileriyle tezime yapmış olduğu katkılardan dolayı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalından sayın hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Levent ALTINEL ve bölümün diğer hocalarına; tez verilerimin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve yorumlanmasında katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Reha DEMİREL'e; tezimin deneysel çalışmalarındaki katkılarından dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Sayın Doç. Dr. Zafer ÇETİNKAYA ve Sayın Uzm. Biyolog Türkan KOCABAŞ'a; tezimin yazım aşamasında yardımlarından dolayı Sayın Uzm. Biyolog Hakan TERZİ'ye; bölümümüz asistanları, anestezi teknisyenleri ve tüm ameliyathane çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitim sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilimsel değerlerini örnek aldığım hayat arkadaşım ve eşim Öğr. Grv. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN'a, eğitimim boyunca yaşadığım sıkıntılara ortak olan ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Yücel ERDOĞAN

KISALTMALAR

ANH	: Akut normovolemik hemodilüsyon
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
IL-6	: İnterlökin 6
C3a	: Kompleman 3a
IL-1	: İnterlökin 1
IL-8	: İnterlökin 8
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
AIDS	: Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
ml	: Mililitre
kg	: Kilogram
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
TS	: Trombosit Süspansiyonu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
$^{\circ}\text{C}$: Celsius
F8	: Faktör 8
F9	: Faktör 9
g	: Gram
dl	: Desilitre
ABO	: A,B,O Kan grupları
CPD	: Sitrat-Fosfat-Dekstroz
CPDA	: Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin

Adsol	: Adenin glukoz-mannitol-sodyum klorid
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
ATP	: Adenozintrifosfat
LDH	: Laktat dehidrogenaz
DIC	: Dissemine intravasküler koagülopati
PT	: Protrombin zamanı
aPTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
HLA	: Human lokosit antijen
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
TRALI	: Transfüzyon ile ilgili akut akciğer hasarı
ARDS	: Adult Respiratuar Distress Sendromu
TR-GVHD	: Transfüzyona bağlı Graft-Versus-Host Hastalığı (Transfusion Related Graft Versus Host Disease)
İv	: İntravenöz
TRIM	: Transfüzyona Bağlı İmmunomodülasyon (Transfusion Related Immunomodulation)
WBC	: Beyaz kan hücreleri (White blood cell)
RBC	: Eritrosit, kırmızı kan hücreleri (Red blood cell)
SIRS	: Sistemik İnflamatuar Cevap Sendromu)
PABD	: Preoperatif otolog kan alınması (preoperative autologous blood donation)
IBS	: İnter operatif kan kazanımı (intraoperative blood salvage)
PBS	: Postoperatif kan kazanımı (postoperative blood salvage)
TRIM	: Transfüzyona Bağlı İmmunomodülasyon (Transfusion Related Immunomodulation)

İÜ	: International Unit
Kg	: Kilogram
mmHg	: Milimetre Civa
DDAVP	: Desmopresin
EACA	: Epsilonaminokaproik asid
ADH	: Antidiüretik hormon
LTB4	: Lökotrien B4
LTC4	: Lökotrien C4
PGI2	: Prostaglandin
TXA	: Tromboksan A
PGD2	: Prostaglandin D2
PAF	: Trombositleri aktive eden faktör
NO	: Nitrik Oksid
EDRF	: Endotel kökenli gevşetici faktör
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrogenaz
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
TGF β	: Transforme edici büyüme faktörü β
IFN	: İnterferon
c-AMP	: Siklik Adenin mono fosfat
ACTH	: Adrenokortyikotropik hormon
ASA	: American society of anesthesiologists
EKG	: Elektrokardiyografi
TA	: Non invaziv tansiyon arteriyal
iv TA	: İnvaziv tansiyon arteriyal
KH	: Kalp hızı

CO	: Kardiyak out-put
EtCO₂	: End tidal karbondioksit basıncı
TV	: Tidal volüm
PEEP	: Possitive end ekspration pressure
T_{i/e}	: Time inspration/ekspration
SPSS	: Statistical package for the social sciences
OD	: Ortalama standart değer
TKH	: Tahmini kan hacmi
O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
PaO₂	: Parsiyel arteriyal oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyal karbondioksit basıncı
%O₂Sat	: Arteriyal oksijen saturasyonu
HCO₃	: Bikarbonat
BE	: Baz değişimi
HCV	: Hepatit C virüsü
HTLV-I	: İnsan T-limfotropik virüs tip I

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KAN TRANSFÜZYONLARI	3
2.1.1. KAN VE KAN ÜRÜNLERİ	4
2.1.2. KAN TRANSFÜZYON İLKELERİ	7
2.1.3. KAN TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI	10
2.1.4. KAN TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI	10
2.1.4.1. ERKEN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI	11
2.1.4.1.1. HEMOLİTİK TRANSFUZYON REAKSİYONLARI	11
2.1.4.1.2. HEMOLİTİK OLMAYAN FEBRİL TRANSFUZYON REAKSİYONLARI	12
2.1.4.1.3. ALLERJİK TRANSFUZYON REAKSİYONLARI	12
2.1.4.1.4. ANAFİLAKTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI	13
2.1.4.1.5. TRANSFUZYON İLE İLGİLİ AKUT AKCİĞER HASARI	13
2.1.4.1.6. İMMUN MEKANİZMALARA BAĞLI OLMAYAN TRANSFUZYON REAKSİYONLARI	14
2.1.4.1.7. AKUT BAKTERİYEL TRANSFUZYON REAKSİYONLARI	14
2.1.4.2. KAN TRANSFÜZYONUNUN GEÇ KOMPLİKASYONLAR	15
2.1.4.2.1. GECİKMİŞ HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU	15
2.1.4.2.2. TRANSFÜZYONA BAĞLI “GRAFT-VERSUS-HOST” HASTALIĞI	15
2.1.4.2.3. POSTTRANSFÜZYON PURPURASI	17
2.1.4.2.4. DEMİR YÜKLENMESİ	17
2.1.4.2.5. TRANSFÜZYONA BAĞLI İMMUNOMODÜLASYON	17
2.2. KAN TRANSFÜZYONUNDA ALTERNATİF YÖNTEMLER	19
2.2.1. OTOLOG KAN TRANSFÜZYONU	19
2.2.1.1. PREOPERATİF KAN TOPLANMASI	21
2.2.1.2. İNTRAOPERATİF KAN TOPLANMASI	23
2.2.1.3. POSTOPERATİF KAN TOPLANMASI	24
2.2.1.4. AKUT NORMOVLEMİK HEMODİLÜSYON (ANH)	25

2.2.2. DİĞER ALTERNATİF YÖNTEMLER	26
2.3. İNFLAMASYON VE İMMÜN YANIT	29
2.3.1. SİTOKİNLER	34
2.3.1.1. İNTERLÖKİN 6	35
2.3.1.2. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA	35
2.3.2. KOMPLEMAN 3A	36
III . GEREÇ-YÖNTEM	37
IV . BULGULAR	40
V . TARTIŞMA	53
VI . SONUÇ	62
VII. ÖZET	63
VIII. SUMMARY	65
IX . KAYNAKLAR	67

TABLolar

Tablo I: Grupların Dermografik Verileri	41
Tablo II: Grupların Hemodinamik Verileri	42
Tablo III: Grupların Hasta Volum Takibi	43
Tablo IV: Grupların Kan Hemoglobin/hematokrit Takibi	44
Tablo V: Gruplara Göre Kan gazı Değerleri	45
Tablo VI: Grup 1 Kan Transfüzyonları TNF α	47
Tablo VII: Grup 2 Kan Transfüzyonları TNF α	47
Tablo VIII: Her İki Grup TNF α , IL-6 ve C3a Takipleri	48
Tablo IX: : Grup 1 IL 6 Sonuçları.	49
Tablo X: Grup 2 IL 6 Sonuçları	49
Tablo XI: Grup 1 C3a Sonuçları. .	50
Tablo XII: Grup 2 C3a Sonuçları	51

ŞEKİLLER

Şekil 1: Grup 1 ve Grup 2, 0. gün C3a, 3. gün TNF α , IL-6 değerleri	52
--	----

I. GİRİŞ

Cerrahi girişimler en sık kan transfüzyonu gereksinimine neden olduğundan; anesteziyologlar çeşitli kan ürünlerinin kullanım endikasyonlarını, uygulanmaları ile ortaya çıkabilecek risk ve yan etkileri, transfüzyon tedavisini sınırlamak için gerekli yaklaşımları bilmek zorundadırlar (1).

Kan transfüzyonunun enfeksiyöz hastalıkların nakli (HIV, Hepatit B,C gibi), immünsüpresyon, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyon reaksiyonları, graft-versus-host reaksiyonları ve henüz bilinmeyen yan etkileri bulunmaktadır (2,3).

Gerek allojenik gerekse de otolog kan transfüzyonlarının çeşitli immünolojik etkileri vardır. Bunlar arasında T-hücre proliferasyonunda, CD3, CD4 ve CD8 T hücre sayısında azalma sayılabilir. Ayrıca transfüzyon sonrası Natural Killer (Doğal Öldürücü) hücreler de düşme saptanır (4,5).

Allojenik transfüzyondan hem bu istenmeyen etkilerinin, hem de kaynakların kısıtlı olması nedeniyle kaçınılmak istenmesi sonuçta alternatif yöntem arayışına neden olmuştur. Preoperatif otolog donasyon, perioperatif cell-salvage teknikleri, kontrollü hipotansiyon, farmakolojik uygulamalar geliştirilmiştir. Akut Normovolemik Hemodilüsyon (ANH) bu tekniklerden biri olup anesteziyologlarca uygulanmaktadır (6-14).

Kan transfüzyonlarının kaçılmaz olduğu total kalça ve diz operasyonlarında intraoratif kan transfüzyonlarına bağlı istenmeyen reaksiyonların ve komplikasyonların önlenmesi amacı ile otolog kan transfüzyonları ağırlık kazanmaktadır (15). Otolog kan transfüzyonunda uygulanan akut normovolemik hemodilüsyon; hastadan preoperatif dönemde anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra kan alınması, aynı anda kolloid veya kristalloid solüsyonların tek başına veya kombine verilerek normovoleminin idamesini içeren bir yöntemdir. Bu yöntemde, hematokritteki düşme ve kan viskozitesinin azalması dokulara oksijen dağılımını artırır ve doku perfüzyonunu iyileştirir. Hemodilüsyon sırasında toplanan kan labil plazma koagülasyon

faktörleri, plateletler ve taze eritrositleri içerir ve major kanama durumlarında yeniden transfüze edilebilir (15,16).

Çalışmamızda genel anestezi altında total kalça ve diz protezi uygulanan hastalarda intraoperatif otolog ve heterolog kan transfüzyonlarının humoral immün yanıtı etkilerini; operasyon başlamadan önce; operasyon sonunda ve postoperatif 3. günde TNF α , IL6 ve C3a değerleri ile saptamayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

Kan diğer bütün organları perfüze eden likid bir organ olarak kabul edilmektedir. Şekilli elemanları ile oksijen taşınması (eritrosit), korunma mekanizması (lökosit) ve hemostatik denge (trombositler) işlevlerini yürütürken sıvı kısmı ile gaz transportuna katkı, besleyici maddeler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri, antikorlar ve yıkım ürünlerinin dokulara veya eliminasyon yerlerine taşınmasını sağlar. Kan transfüzyonu ise bir doku hatta organ transplantasyonudur. Anesteziyologlar çeşitli kan ürünlerinin kullanım endikasyonlarını, uygulanmaları ile ortaya çıkabilecek risk ve yan etkiler ile transfüzyon tedavisini sınırlamak için gerekli yaklaşımları bilmek zorundadırlar (1).

2.1. KAN TRANSFÜZYONLARI

Kanın yaşamsal önemi çok eski çağlardan beri bilinmektedir. İlk olarak Richard Lower 1666'da hayvanlar arasında, 1667'de Jean Denis hayvandan insana, 1818'de James Bundell insanlar arasında kan transfüzyonu yapmıştır. Karl Landsteiner'in 1901'de kan gruplarını bulması ve 1907'de transfüzyon öncesi ve çapraz karşılaştırma reaksiyonu ile ilk kan nakli ve 1915'de Richard Lewinsohn'un %0,2 lik sodyum sitratı bulmasından sonra daha güvenli ve etkili transfüzyon tedavileri gündeme gelmiştir. Non toksik antikoagülanlar ve tüp, torba şişe gibi yan dal sanayinin gelişmesi ile teknolojik olarak kanın komponentlerine ayrılması ve plazma reaksiyon ürünlerinin eldesi ve saklanması kolaylaşmıştır. Bunun sonucu kan transfüzyonlarının artması ile birlikte bu tedavi yönteminin istenmeyen yan etkileri de ortaya çıkmıştır. Özellikle 1980'lerde ortaya çıkan AIDS hastalığı ile birlikte kanla bulaşan hastalıklardan korunabilmek için yeni yöntemler geliştirilmektedir. Bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 7 Nisan 2000 tarihini Güvenli Kan günü ilan etmiştir (17).

2.1.1. KAN VE KAN ÜRÜNLERİ

Tam Kan

1 ünite tam kan 400-450 ml kan ve antikoagulan olarak 75-100 ml ACD solüsyonu içerir. Htc değeri % 35-40'dır. ACD solüsyonu üzerine alınmış bir kan, kan bankasında 4 °C'de en fazla 21 gün saklanır. Bir ünite taze kan transfüzyonu hematokritte % 1.5-2 oranında artışa neden olur (1).

Tam Kan Transfüzyon Endikasyonları:

- Akut kan kaybı: Travma veya cerrahi nedeniyle gelişen akut kan kaybının normal kişide total kan volümünün %30'u veya daha fazla ise transfüzyon gerekir (1).

-Kan değişimi: Ağır kan kayıplarında, trombositopenik hastalarda ve yeni doğanın hemolitik hastalığında kullanılacak kan, taze kan olmalıdır (1).

Masif kan transfüzyonları hastanın total kan volümünün veya daha fazlasının 24 saatten kısa sürede transfüze edilmesidir. Erişkin bir insanda kan volümü yaklaşık 5000 ml'dir. Bu da 10 ünite kan transfüzyonuna denk gelir (1).

Eritrosit Süspansiyonu

Eritrosit Süspansiyonu kanın eritrosit komponenti ayrılarak hazırlanan süspansiyon eritrosit süspansiyonudur. Eritrosit süspansiyonu yaklaşık 300 mL hacme sahiptir ve minimum 154 ml (405 ml x %38 hematokrit) eritrosit içerir. Genellikle eritrosit bölümü 190 ml (450 ml x %42 hematokrit) eritrosit içerir ve %60'lık hematokrite sahiptir. Bir ünite eritrosit süspansiyonunun sıvı bölümü (yaklaşık 130 ml) başlıca koruyucu sıvıdan oluşur ve 20 mL'sini orijinal kandan kalan plazma oluşturur. Bir ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu aktif kanaması olmayan 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde hematokrit değerini %3, hemoglobiniyse 1 g/dl yükseltir. Eritrosit süspansiyonu kullanımı kabaca, akut kanama, hemoliz veya kronik anemi nedeniyle genel eritrosit hacmi azalmış hastalarda oksijen taşıma kapasitesini arttırmak amacıyla kullanılır. Eritrosit süspansiyonlarının kullanımından beklenen yarar hastaların anemiyi tolere edebilme kapasitelerinde bağlıdır. Ayrıca nakledilen eritrosit süspansiyonundaki hücrelerin oksijen taşıma kapasiteleri de sonucu etkiler (1,18).

Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonu: Taze eritrosit süspansiyonu izotonik ortamda bir kaç kez yıkanarak lökosit ve plazmadan arındırılır. Endikasyonları otoimmün hemolitik anemiler, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, lökosit ve plazma proteinlerine bağlı transfüzyon reaksiyonları, transplantasyon yapılacak hastalar (1).

Dondurulmuş Eritrositler: Soğuk etkisi ile yıkımı önlemek için %20'lik gliserol içinde süspansiyon haline getirilir ve sıvı azot yardımı ile -196°C 'de 2.5 dakika içinde dondurulur. Bu şekilde yıllarca saklanabilen eritrositler transfüzyon için 40°C 'de eritilir. 24 saat içinde kullanılmalıdır (1).

Trombosit Süspansiyonu

Trombosit süspansiyonu değişik yöntemlerle (tam kan kökenli veya aferez ile) hazırlanır ve bir ünite tam kandan ayrıştırılan trombosit süspansiyonunda en az 5.5×10^{10} sayıda trombosit bulunmalıdır. Optimal trombosit saklanması için pH'nın 6.0'ın üzerinde olması ve trombosit süspansiyonunun 7 gün boyunca güvenle saklanabilmesi ve bu pH değerlerinin sağlanabilmesi içinde trombositlerin 50 ml'lik plazma içinde bulunması gerekir. Trombosit süspansiyonları genellikle aktif bir kanamanın durdurulmasından çok önlenmesi amacıyla uygulanmaktadır. 20.000/ml değerinin üzerindeki trombosit düzeyinde spontan kanama nadiren görülür. Birçok merkezde komplike olmayan hastalar da kanama profilaksisi amacıyla 5.000 – 10.000/ml değeri trombosit transfüzyonu için eşik değer kabul edilmektedir. Aktif kanamalı hastalarda trombositopeniye yaklaşım biraz daha farklılık gösterir. Trombosit sayısının 100.00/ml altındayken kanama zamanında uzama görülmeye başlanır. Konuyla ilgili çalışmalarda aktif kanamalı bir durumda 50.000/ml 'lik bir trombosit değerinin yeterli olduğu, transfüzyonun ancak bu değerlerin altına inildiği takdirde gerekli olacağı sonucuna varılmıştır. Cerrahi girişimler öncesinde trombosit transfüzyonlarıyla bu değerlere ulaşılması uygun olacaktır. Buna karşın karaciğer iğne biyopsisi veya damar yolu açılması gibi minör girişimler için bu eşiklerin gereksiz yüksek olduğu görüşün de olanlar da mevcut tur. Bununla birlikte beyin cerrahisi gibi en küçük kanamanın bile ölümcül olabildiği cerrahi tiplerinde trombosit sayısının çok güvenli sınırlarda tutulması özellikle önem arz etmektedir. Ayrıca masif kan

transfüzyonlarında trombosit sayısının dramatik olarak düşebileceği ve transfüzyona gereksinim oluşabileceği unutulmamalıdır. Trombosit transfüzyonu majör ameliyat öncesinde trombosit sayısı 50.000/ml 'nin altındaysa, intra veya postoperatif mikrovasküler kanama varlığında, trombosit sayısı 50.000/ml 'nin altındaysa, kardiyopulmoner baypas yapılacaksa veya bilinen veya şüphelenilen trombosit disfonksiyonu varsa ve trombosit sayısı 50.000 – 100.000/ml arasındaysa, beyin cerrahisi gibi minör kanamaların dahi ciddi hasarlar oluşturabileceği özel durumlarda, trombosit sayısı 50.000 – 100.000/ml arasındaysa, vajinal doğumlar ve ciddi olmayan kanamalarla giden cerrahi girişimler 50.000/ml'lik trombosit değeriyle kolaylıkla yapılabilir (19).

Taze Donmuş Plazma (TDP)

Hızlı santrifügasyonla şekilli elemanları uzaklaştırılmış taze plazmanın hızla dondurulması ile elde edilir. -30°C de 6 ay saklanabilir. Kullanılmadan hemen önce 37°C eritilir. Alıcı ve vericinin ABO sistemleri uyuşmalıdır. Bütün plazma proteinlerini (pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen ve diğer plazma proteinlerini) içerir. Volümü 250 ml civarındadır. Her ünite pıhtılaşma faktörlerinin tamamını % 2-3 artırır. Başlangıç terapodik dozu 10-15 ml/kg'dır. Hemofili A ve B tedavisinde ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliklerinde kullanılabilir (1).

TDP'nin kullanım endikasyonları: Yoğun kan nakli sonrası, çeşitli koagülasyon faktörlerinin eksiklikleri, von Willebrant Hastalığı, antitrombin3, protein C, protein S, heparin kofaktör II eksikliğidir. TDP plazmayı genişletmek veya beslenme amacıyla kullanılmamalıdır (1,17).

Granülosit Transfüzyonları

Ağır nötropeniye bağlı ve antibiyotiklere cevap vermeyen sepsislerde (akut lösemi, aplastik anemi, kanser kemoterapisinde sonra) granülosit transfüzyonları uygulanmaktadır. Tek bir vericiden lökoferez ile sağlanır (1,7).

Faktör 8 Konsantreleri

Kriyopresitat -70°C 'de O_2 alkol karışımında hızla dondurulmuş plazmanın $+4^{\circ}\text{C}$ 'te eritilmesiyle olutan, beyaz jelatimsi çökteldir. İçinde F9 olmadığından

sadece hemofili A ve von Willebrand hastalığında kullanılır (1,7).

2.1.2. KAN TRANSFÜZYON İLKELERİ

Uzun yıllar elektif cerrahi olgularda ameliyat öncesi hemoglobin düzeyinin 10g/dl'nin üzerinde olmasının gerekli olduğuna inanılmıştır. Günümüzde bu görüş geçerliliğini büyük oranda yitirmiştir. Elektif cerrahi koşullarında transfüzyonlar hastaların özelliklerine göre değerlendirilmelidir. Transfüzyon kararında anesteziyologların kararı, kullanılan ilaçlar, ateroskleroz, kalp yetersizliği, sepsis gibi eşlik eden hastalıklarla birlikte uygulanacak cerrahinin kanama açısından önemi göz önünde tutulmaktadır. Mümkün olduğu sürece alıcıya kendi ABO ve Rh grubundan kan verilmelidir. Acil durumlarda O grubu kanla transfüzyon yapılabilir. Transfüzyona başlamadan önce mutlaka crossmatching yapılmalıdır. Alıcı serumdaki inkomplet antikorların araştırılması için alıcı serumundaki ve verici eritrositleri ile indirekt coombs testi yapılmalıdır. Ameliyat masası başında hastaya verilecek kanın gerçekten o kişiye ait olup olmadığı bir kez daha kontrol edilmelidir. Kan verilmeden önce oda ısısında veya 37⁰C'de ısıtılmalıdır. Kanın son kullanma tarihi kontrol edilmelidir. Üstte kalan plazmanın görünümüne bakarak, kanın hemolizli olup olmadığına dikkat edilmelidir. Transfüzyona başlamadan önce veya transfüzyon sırasında hastaya bir sıvı vermek gerekiyorsa, bu sıvı dextrozlu olmamalıdır. Dextroz ile temas eden eritrositler hemolize uğrayabilirler. Kanın içine başka ilaçlar (örn: antihistaminik) konmamalıdır. Tehlikeli transfüzyon reaksiyonları klinik belirtileri genellikle erkenden ortaya çıktığından (ilk 15 dakika) kan çok yavaş verilmeli ve hasta yakından izlenmelidir. Ağır anemi ve kalp yetmezliği olan yaşlı hastalar, transfüzyondan önce digitalize edilmelidir (1,20,21).

Uyum Testleri:

ABO-Rh tayini, cross match ve antibody araştırması kullanılan uyum testleridir. Bunlar invitro testler olup invivo antijen antikor reaksiyonlarını önlemek için kullanılır. Verilecek kanla alıcının ABO ve Rh grupları tayin edilerek serolojik uyum sağlanmalıdır. Bundan sonra aynı gruptan olan donör eritrositlerinin alıcı serumu ile karşılaştırarak (cross match) verilecek kanın ABO,

Rh ve diğerk sistemler bakımından uygun olup olmadığı belirlenmelidir (1).

ABO-Rh Tayini:

Hastanın kan grubunun tayini çok önemlidir. Çünkü en ciddi ve trajik reaksiyonlar ABO yönünden uygun olmayan kanların yanlış transfüzyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu reaksiyonlar kompleman sistemini aktive ederek çok hızlı intravenöz hemolize yol açan anti-A ve anti-B antibody'leri tarafından oluşturulur (1).

Eğer bir kişide A ve B antijenleri yoksa o zaman anti-A ve/veya anti-B antibodylerinden oluşur. ABO tayini eritrositlerde A ve B antijenlerinin aranması ile yapılır (1).

Kan grubu	Anti A	Anti B
A	+	-
B	-	+
AB	+	+
0	-	-

Yapılan diğerk test Rh (b) antijeni içindir. İnsanlarda %85 oranında Rh (A) antijeni (+), %15 (-) dir (1).

Cross Match: Donörün kırmızı kan hücreleri alıcının serumu ile karşılaştırılarak yapılır. Bu durumda bu iki kan doğrudan doğruya birbirine karşı test edilir ve bir aglutinasyon olup olmadığına bakılır. Bu amaçla önce donör kanından bir miktar eritrosit süspansiyonu hazırlanır ve sonra alıcının az miktarda defibrine serumu birbirine karıştırılarak aglutinasyon olup olmayacağı gözlenir (1).

Kanın Depolanmasında Kullanılan Maddeler:

Sitrat-Fosfat-Dekstroz

Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin

Adsol (Adenin glukoz-mannitol-sodyum klorid)

Dondurarak depolama

Heparin

Sitrat-Fosfat-Dekstroz: Kanın içinde 2-6 °C'de korunabildiği bir antikoagülandır. İnfüzyondan 24 saat sonra transfüze edilen eritrositlerin en az %70'i sirkulasyonda kalır. Sitrat iyonu kalsiyum bağlayarak pıhtılaşmayı önler, dekstroz eritrositlerin glikolize devam etmesini sağlayarak yüksek enerjili nükleotidlerin açığa çıkmasını sağlar. 2-6°C'deki depolanma Na-K pompasını stimüle eder, eritrositler K kaybeder ve Na kazanır. Eritrositlerin osmotik frajilitesi artar, Aynı zamanda eritrositlerdeki ATP konsantrasyonları ve 2.3 DPG düzeyleri azalır. Depolanma sırasında eritrositler glukozu laktata metabolize eder, hidrojen iyonları birikir ve plazma pH'sı azalır (22).

Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin: 1 ila 6°C'de muhafaza edilen kan için pıhtılaşmayı önleyen koruyucu bir maddedir: CPD ile depolanan kana adenin eklenmesi ile depolanma süresi 21 günden en az 35 güne uzar. Adenin eritrositlerin metabolik reaksiyonları için gereklidir. ATP'yi yeniden sentezlemelerini sağlayarak ömürlerini uzatır. Bu arada adeninin nefrotoksik etkisi göz önünde tutulmalıdır (22).

Adsol : Depolanan kan için 42 gün koruyucudur. Fakat transfüzyondan 24 saat sonra yaşayan eritrosit miktarı yeterli değildir (1,23,24).

Dondurarak Depolama: Eritrositler gliserol içinde -97 °C 'te dondurulur. Yalnız transfüzyondan önce gliserolden arındırılmalıdır. Pahalı bir yöntemdir (25).

Heparin: Heparin içinde depolanmış tam kan kardiopulmoner by-pass gibi durumlarda CPD solüsyonuna tercih edilir. Böylece CPD solüsyonu içindeki sitratın iyonize Ca düzeylerinde yaptığı depresyonun neden olabileceği kardiyak problemlerden kaçınılabılır. Heparin eritrosit koruyucusu değildir, çünkü glukoz içermez, Heparin içinde depolanan kan 48 saat içinde kullanılmalıdır (1).

Kan Bankasında Saklanma Sırasında Kanda Oluşan Değişikler:

Depolanma Na-K pompasını inhibe eder, eritrositler K kaybeder ve Na kazanır. Eritrositlerin osmotik frajilitesi artar, aynı zamanda eritrositlerdeki ATP konsantrasyonları ve 2.3 DPG düzeyleri azalır. Depolanma sırasında eritrositler

glukoza laktata metabolize eder, hidrojen iyonları birikir ve plazma pH'sı azalır. Eritrosit ömrü azalır. Yıkılma oranı 21 gün içinde %20, 28 gün içinde % 35'e ulaşır. pH başlangıçta 6.9-7 olan kan pH'ı 21 günden 6.6'ya kadar iner. Bekletilmiş banka kanında hemoglobinin oksijene afinitesi artmıştır. Bu saklanma sırasında eritrosit 2-3 DPG içeridinin azalmasına bağlıdır. Saklanma sırasında eritrositlerden plazmaya potasyum sızar. Taze kanda 3-4 mEq/l olan K. bir hafta sonra 12'ye çıkar. Trombositler hızla yıkılır ve 48 st sonunda banka kanında trombosit kalmaz. Lökositlerin ömrü alıcı dolaşımında çok kısadır. F5 ve F8 gibi labil pıhtılaşma faktörleri yoktur (1,20,26,27).

2.1.3. KAN TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI

Kan tranfüzyonlarında amaç kan kaybını yerine koymak, kardiyak debiyi arttırmak, kan elemanlarını tamamlamak, pıhtılaşma faktörlerini ve bağışıklık cisimlerini yerine koymak ve hemopoetik organları uyarmaktır (1,28).

2.1.4. KAN TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

Amerikan Kan Bankaları Birliği standartlarında hastanın transfüzyon sırasında başına gelen her tür etkide transfüzyon reaksiyonundan şüphe edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Transfüzyon uygulanan bir hastada yeni bir takım semptomların oluşması veya varolan semptomların ağırlaşması halinde transfüzyon reaksiyonu değerlendirilmelidir. Transfüzyon reaksiyonları, erken veya geç olabilir ve immün mekanizmalar veya diğer nedenlerle ortaya çıkabilir. Bunlar transfüzyon sırasında veya transfüzyondan hemen sonra ortaya çıkan reaksiyonlardır (29-33).

Kan ve ürünleri transfüzyonuna bağlı komplikasyonları erken ve geç olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür.

2.1.4.1. ERKEN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

2.1.4.1.1. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Akut hemolitik reaksiyonlar ölümcül ani kardiyovasküler çöküşten, hemoliz sonucu gelişen anemi veya asemptomatik olaylara kadar çok farklı şekillerde olabilir. Hemolitik reaksiyonlar intravasküler ve ekstravasküler olarak sınıflandırılabilirler. İnvasküler hemoliz, kompleman aktivasyonunun tüm kaskadı tetiklemesi ve eritrosit membranının, membran atak kompleksi tarafından yıkılması ile oluşur. Ekstra vasküler hemoliz ise antikor kaplı eritrositlerin retikülo endotelial sistemde, dalakta ve diğer organlarda fagositozu ile oluşur. Hemolitik reaksiyonun ensik rastlanan ilk belirtisi titreme ile birlikte ateştir. Taşipne, nefes darlığı, siyanoz, infüzyon bölgesinde ağrı, göğüs, sırt veya bel ağrısı, karın ağrısı, ajitasyon, hipotansiyon ve şok oluşabilir. Hemoglobinüri, anüri ve oligüri gelişebilir. Yaygın kanama, görülebilir ve ameliyat sırasında diğer yakınmaların ve belirtilerin baskılanması nedeniyle ilk belirti olarak ortaya çıkabilir. İlk semptomlar verilen kan hacmine bağlıdır. Uygunsuz kan grubundan 5-20 ml kan verilmesi ile hemolitik reaksiyon semptomları ortaya çıkabilir, mortalite ise verilen kan miktarı ile orantılıdır. Mortalite riski 500-1000 ml transfüzyon da % 25'ken 1000 ml'den fazla miktarlarda % 44'e çıkar. Hemolitik reaksiyonları başlatan etkenler genellikle ABO izo aglütininleri ve bazende Rh, Kell ve Duffy gibi diğer eritrosit antijenlerine karşı allo antikorlardır. Ölümcül hemolitik reaksiyon insidansı 1.000.000 transfüzyon da 1 olarak hesaplanmaktadır. Hemolitik reaksiyonların ayırıcı tanısı, ilaç etkisi, konjenital hemolitik anemiler veya mikro anjiyopatik hemoliz gibi akut hemoliz yapıcı diğer durumları içerir. Tanı, intravasküler hemolizin, serum haptoglobin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirek bilirubin seviyeleri tetkikleri ile ortaya konması ve ABO ve diğer serolojik uygunsuzluğun gösterilmesi ile kesinletirilir. Reaksiyon görülen kan, kan bankasına gönderilmeli ve burada transfüzyon öncesi ve sonrası örnekler hemoliz açısından incelenmeli, hasta örneğinde kan grubu tekrarlanmalı, Coombs testi, kan örneklerinin çapraz karşılaştırma ve kayıt hataları araştırılmalıdır (1,29).

Eritrosit hasarı sonucu oluşan immün kompleksler renal tübüllere zarar vererek böbrek fonksiyon bozukluğu, oligüri ve anüriye neden olabilir, bunun engellenmesi için sıvı replasmanı ile şok gelişimi engellenmeli ve furosemid ve mannitol gibi diüretikler kullanılmalıdır. Hasar gören eritrositlerden salınan doku faktörü, yaygın damar içi pıhtılaşmayı (DIC) başlatabilir. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi koagülasyon testleri ve trombosit sayıları hemolitik reaksiyon görülen hastalarda izlenmelidir (29).

2.1.4.1.2. Hemolitik Olmayan Febril Transfüzyon Reaksiyonları

Hemolitik olmayan febril reaksiyonlar en sık görülen transfüzyon reaksiyonlarıdır. Başlangıç semptomları, başka bir nedene bağlı olmadan vücut sıcaklığın da 1°C'den fazla artış ve başağrısıdır; ateş yükselmesi titreme ile birlikte olabilir. Tüm transfüzyon reaksiyonlarının % 43-75'ini oluşturur. Donör lökositleri ve HLA antijenlerine karşı antikolar bu reaksiyonların oluşmasına neden olur. Bu nedenle daha önce uygulanan çoklu transfüzyon uygulaması ve multipar risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Febril reaksiyon tanısı, bir hastada ateşin hemolitik veya septik reaksiyonlar gibi diğer nedenlerinin dışlanması ile konulur. Hemolitik olmayan febril reaksiyonlar hastaların % 15'inde görülür (33).

Kandaki lökositlerin uzaklaştırılması ile lökosit antijenlerine karşı sensitizasyon engellenebilir, böylece febril reaksiyon insidansı azaltılabilir. Banka kanında hücrelerden salgılanan sitokinlerde febril reaksiyonlara yol açabileceğinden lökositlerin saklama öncesinde uzaklaştırılması önerilmektedir. Ateş ile birlikte görülen titremenin tedavisi için parasetamol veya meperidin kullanılabilir, antihistaminikler kontrendikedir (34).

2.1.4.1.3. Allerjik Transfüzyon Reaksiyonları

Ürtiker ile başlayan allerjik bir reaksiyon “wheezing” ve anaflaksiye kadar ilerleyebilir. Donör plazmasındaki proteinlere karşı oluşan antikolar nedeniyle meydana gelir. Serum proteinlerine karşı antikolar, özellikle IgA sorumlu

tutulmaktadır. Daha önce allerjik reaksiyon geçirmiş hastalar özellikle risk altındadır. Bazen ağır reaksiyon geçirmiş hastalarda yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanmak gerekebilir. Deri aşırı duyarlılığının belirtileri, eritem, ürtiker ve kaşıntıdır. Oral veya parenteral antihistaminikler (difenhidramin 50mg) profilaktik veya tedavi amacı ile verilebilirler (1,35).

2.1.4.1.4. Anafilaktik Transfüzyon Reaksiyonları

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonlarının belirtileri, kötülük hissi, ciltte yaygın kızarma (flushing), ürtiker, larinks ödemi ve bronkospazmdir. Ağır hipotansiyon, şok ve kalp durması gelişebilir. Reaksiyonun, bilinmeyen allerjenlere veya IgA eksik hastalarda anti IgA antikorlarına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Yatkınlığı olan hastalarda, 10 ml'den az miktarlarda bile reaksiyon gelişebilir. Şüphe anında transfüzyon hemen kesilmelidir. Etkin ve yoğun hemodinamik ve solunum desteği gerekir (35-37).

2.1.4.1.5. Transfüzyon İle İlgili Akut Akciğer Hasarı

Transfüzyon ile ilgili akut akciğer hasarı (TRALI), etyoloji ve patogenezi multipar donörlerin kanında oluşan lökosit antikorlarının alıcı lökositleri ile reaksiyona girmesi sonucu lökositlerin akciğer dokusuna sekestrasyonu ve kapiller geçirgenliğin artışıdır. Kardiyojenik olmayan akciğer ödeme neden olur. Klinik tablo, solunum sıkıntısı, siyanoz, öksürük gibi belirtiler ve çift taraflı akciğer ödeminin semptomlarından oluşur. Semptomlar ani ve şiddetlidir, çoğunlukla transfüzyonu takip eden ilk saatlerde ortaya çıkar. Tablonun ağırlığı ortaya çıkan hipoksinin derecesine bağlıdır fakat belirgin bir morbiditeye neden olur ve transfüzyon mortalitesinde üçüncü sıradadır. Olguların % 70'in de enaz bir donörde granülosit veya HLA sınıf I antikorlar saptanmıştır. Bazı olgularda ise alıcının hücrelerine karşı donör plazmasın da HLA sınıf II antikorlara rastlanmıştır. Patogenez ile ilgili bir başka hipotezde kapiller hasarı, banka kanındaki hücre komponentlerinin parçalanması ile oluşan biyolojik olarak aktif lipidlere bağlanmaktadır. TRALI tam kan, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma transfüzyonları ile oluşur. Ancak granülosit, kriyopresipitat veya

trombosit süspansiyonu verilmesi sonrası oluşan TRALI olguları bildiren yayınlarda vardır. Transfüzyon sonrası gelişen hipoksi ve akciğer grafisinde, kalp yetersizliği veya aşırı sıvı yüklenmesine bağlı olmayan infiltrasyonlar TRALI açısından değerlendirilmelidir. Tedavi transfüzyonun kesilmesi ile başlar ve destek tedavisi şeklinde devam eder. Solunum sıkıntısını ortadan kaldırmak için genellikle mekanik ventilasyon gereklidir. TRALI olguları genellikle diğer ARDS olgularından daha selim seyreder ve hastaların durumları birkaç gün içinde düzelir . Diüretik tedavisi kontrendikedir (33,38,39).

2.1.4.1.6. İmmun Mekanizmalara Bağlı Olmayan Transfüzyon Reaksiyonları

Bu reaksiyonlar mekanik, kimyasal veya bakteri kontaminasyonuna bağlıdır. İmmünolojik olmayan reaksiyon tanısı genellikle transfüzyon sonrası antikor araması olumsuz olduğunda konulur. Eritrositler aşırı yüksek akış hızları ve basınçlar nedeni ile hemolize uğrayabilirler. Çok düşük veya çok yüksek sıcaklıklar eritrositlerde termal hasar oluşturur. Eritrositler yalnızca % 0,9 sodyum klorür solüsyonları ile karıştırılabilir, bunun dışında hipo veya hipertonic kristalloidler, Laktatlı Ringer solüsyonu veya herhangi bir ilaçla karıştırılması eritrositlerin zarar görmesine neden olur. Masif transfüzyonlar hipotermiye, sitrat toksitesine, hemostaz bozukluklarına, potasyum dengesizliğine, asit-baz dengesizliklerine ve dolaşımın yüklenmesine neden olurlar (1).

2.1.4.1.7. Akut Bakteriyel Transfüzyon Reaksiyonları

Kan ünitesinin bakteri ile kontaminasyonu, donörün infeksiyonu, alım sırasında aseptik tekniğin kullanılmaması, saklama koşullarının uygun olmaması, taşıma sırasında kurallara uyulmaması ve transfüzyon süresinin önerilen 4 saati aşması nedenleri ile olur. Gram negatif veya gram pozitif bakterilerin toksinleri semptomların oluşmasına neden olur. Oda ısısında saklanan trombosit süspansiyonları diğer komponentlerden daha risklidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma bakteri kontaminasyonuna bağlı ölümlerin 6 milyon eritrosit süspansiyonunda bir olduğunu ancak aynı oranın trombosit süspansiyonlarında

200.000-300.000'de bir olduğunu göstermiştir. En belirgin semptomlar, yüksek ateş, şok, herhangi bir yerde ağrı ve hemoglobinüridir. Kan komponentleri kullanılmadan önce dikkatle incelenmeli ve plazmada hemoliz, pıhtı, renk değişimi ve gaz oluşumu görülen ürünler kesinlikle kullanılmamalıdır (40).

2.1.4.2. KAN TRANSFÜZYONUNUN GEÇ KOMPLİKASYONLAR

Geç kan transfüzyonu komplikasyonları; gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyona bağlı Graft-versus-Host Hastalığı (TR-GVHD), post-transfüzyon purpurası, demir yüklenmesi ve transfüzyona bağlı immunomodülasyondur (1).

2.1.4.2.1. Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

Önceden transfüzyon yapılması veya gebelik nedeniyle duyarlanmış alıcıda, Rh, Kidd, Kelly, Duffy gibi subgrupların eritrosit antijenlerine karşı IgG antikorları gelişebilir ve daha sonraki transfüzyonlarda gecikmiş hemolize yol açarlar. Transfüzyon anında antikor seviyesi çok düşük olduğundan çapraz karşılaştırmada tespit edilemez ve erken hemoliz gelişmez, fakat transfüzyondan 5-10 gün sonra antikor titresinin artmasıyla hemoliz ortaya çıkar. Yaklaşık 500 eritrosit transfüzyonunda bir oranında(1/500) ve çoğunlukla kadınlarda görülür. Reaksiyon zayıf olup, transfüzyon sonrası hematokrit düşüşü, hemoglobinüri, sarılık ve böbrek fonksiyonlarında yetersizlik görülebilir. Genellikle öldürücü değildir. Tedavi gerektirmez. Antikorlar ileri transfüzyonlarda problem yaratabilir. Bu yüzden hastanın kaydına geçirilmesi ve bilgilendirilmesi, daha sonraki transfüzyonlarda gözönüne alınması için hastanın taşıdığı antikoru bildiren tıbbi uyarı kartının verilmesi gerekir (1,30,31).

2.1.4.2.2. Transfüzyona Bağlı “Graft-Versus-Host” Hastalığı (Transfusion Related Graft Versus Host Disease)

Alıcının bağışıklık sisteminin bozuk olduğu (allograft kemikiliği transfüzyonu, Hodgkin Hastalığı, intrauterin transfüzyon yapılan fetüs gibi)

donörle alıcı arasındaki HLA benzerliğinin fazla olduğu (akrabalık) ve fazla miktarda T lenfosit bulunan kan komponentlerinin transfüzyonu ile nadiren (sıklıkla 1/ 750 000 hücresele kan ürünü transfüzyonu) meydana gelen, fakat genellikle öldürücü olan bir durumdur. Donörün T lenfositleri ile alıcının Klas I ve Klas II HLA antijeni taşıyan hücrelerinin birbirini etkilemesi sonucu hücre hasarı meydana gelir. Esas hedef dokular cilt, timus, gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak ve kemik iliğidir (30,32,41).

TR-GVHD, tam kan, eritrosit suspansiyonu, trombosit suspansiyonu ve granulosit suspansiyonu verilmesinden sonra gelişebilir. Taze donmuş plazma içinde lenfositler azdır, ancak konjenital immün yetersizliği olanlarda sorun yaratabilir. Dondurulmuş eritrositler, kriyopresipitat, pıhtılaşma faktörleri, albumin ve İV immunoglobulinler ile TR-GVHD tanımlanmamıştır (41).

Klinik bulgular transfüzyondan 1-2 hafta (4 – 30 gün) sonra başlar. Ateş, makülo-papüler deri döküntüleri, diyare ile seyreden enterokolit, alkalen fosfataz ve bilirubinlerde artma ile seyreden hepatit ve tüm ilik elemanlarında azalma ile kendini gösteren hipoplazi ve pansitopeni klinik bulgulardandır. Yeni doğanlarda erken dönemde lenfadenopati ve splenomegali görülebilir. Ölüm genellikle (olguların % 90'ından fazlasında) infeksiyon ile olur. Tanı; kan/kan komponenti transfüzyonu anamnezi, klinik bulgular ve cilt biyopsisi ile yapılır. Cilt biyopsi bulguları patognomonik değil, destekleyicidir. Sitogenetik ve HLA analizi ile donör lenfositlerinin kalıcılığının gösterilmesi faydalı olabilir, fakat kesin değildir. Çünkü, donör lenfositleri transfüzyondan sonra yetişkinlerde 1 hafta, yeni doğanların kan değişiminden sonra 6-8 hafta, intrauterin transfüzyondan sonra 2 yıl TR-GVHD görülmeksizin alıcı kanında bulunduğu gösterilmiştir (32,41).

TR-GVHD'nin etkili bir tedavisi yoktur. Hücre ihtiva eden kan ürünlerinin Gama Işınlanması TR-GVHD'yi önler. 25 Gy'lik bir doz eritrosit, granulosit ve trombositlerin fonksiyonlarına zarar vermeden lenfositlerin çoğalma yeteneklerini önler.5 Eğer donör alıcının akrabası ise, kan komponenti intrauterin kullanılacaksa, alıcının bağışıklık sistemi bozuk ise, alıcıya allojenik kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu yapılmış ise kan ürünleri enaz 25 Gy ile ışınlanmalıdır. Hodgkin hastalığı, neonatal kan değişimi, yoğun kemoterapi ve

radyo terapi gören alıcılarda, kemik iliği supresyonu olanlarda (mutlak lenfosit sayısı mL de 500'den az ise) ışınlanmış hücre içeren kan ürünleri kullanılabilir. Filtrasyon ile lökositlerin azaltılması tartışmalıdır (41).

2.1.4.2.3. Posttransfüzyon Purpurası (Immun-mediated Trombositopeni)

Donörün trombosit antijenlerine bağlı (genellikle HPA-1a) transfüzyondan bir hafta sonra (5-12 gün) ortaya çıkan, akut ciddi trombositopeni ve yaygın purpura ile karakterize, nadir bir durumdur. Büyük çoğunluğunu multipar kadınların oluşturduğu hastaların serumunda, donörün trombositlerine karşı spesifik bir antikor olduğu gösterilmiştir. Bazı hastalarda kendiliğinden iyileşse, trombositopeni genellikle ağırdır ve kanamalara sebep olabilir. Santral sinir sistemi kanamalarını önlemek için steroid, yüksek doz IgG, plazmaferez ve tam kan değişimi ile tedavi önerilmektedir. Trombosit suspansiyonu transfüzyonu etkisizdir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. İleriki transfüzyonlarda önlem olarak HPA-1a-negatif eritrosit veya trombosit suspansiyonu, bulunamaz ise lökositleri azaltılmış ürün kullanılması önerilmektedir. (1,32).

2.1.4.2.4. Demir Yüklenmesi

Kan kaybı olmayan, sık transfüzyon yapılan hastalarda aşırı demir birikebilir, atılmasında azalmış olabilir. Retikuloendotelial sistem dolunca parankim hücrelerinde birikim başlar, kalp, karaciğer ve endokrin organ fonksiyonları bozulabilir. Morbidite ve mortalite genellikle karaciğer yetersizliği ve kardiyak toksisiteye bağlıdır (30,37).

2.1.4.2.5. Transfüzyona Bağlı İmmunomodülasyon (TRIM-Transfusion Related Immunomodulation)

Fazla miktarda, hem eriyebilir hemde hücrel yabancı antijen içeren allojenik donör kanı transfüzyonu ile alıcıya büyük oranda antijen yüklenir ve bu antijen yükü immunitede bozulmaya yol açar. Kan ürünlerinin bekletilmesi ile;

histamin, lipidler, sitokinler, hücre membran parçaları, eriyebilir insan lökosit antijeni (HLA) klas I gibi birçok aktif madde meydana gelir. Bunların çoğu beyaz kan hücrelerinden (WBC) kaynaklanıp, TRIM oluşmasında önemli rol oynarlar. Depolanan eritrositlerde de (RBC), IL-1, IL-6, IL-8, bakterisidal permeabilite arttıran protein ve TNF-alfa gibi potent proinflamatuvar sitokinler meydana gelir. Bu yüzden depolanmış eritrositler verildiğinde nötrofil aktivasyonunun tetiklendiği, IL-8 ve sekretuar fosfolipid A2 salındığı ve SIRS'e yatkınlık yaptığı gösterilmiştir.⁸ Eritrosit suspansiyonu içindeki beyaz kan hücre sayısı arttıkça hemoliz artar ve potasyum açığa çıkar. Ayrıca lökosit apoptozu ile toksik oksijen radikalleri artar. Depolanmış eritrositlerden salınan arginaz transfüzyona bağlı immünosupresyonda önemli bir aracı maddedir. 1970'li yılların başında renal allograftın, allojenik kan transfüzyonu ile rejeksiyonunun azaldığı gösterildikten sonra, 1980'li yıllarda da malign tümör rezeksiyonundan sonra tümör tekrarlamasının arttığı, hemen arkasından da postoperatif bakteriyel infeksiyon riskinin arttığı, sitomegalovirüs ve HIV virüsü infeksiyonlarını aktive ettiği ileri sürülmüştür. Bütün bunlar allojenik kan transfüzyonunun TRIM yaptığını gösterir. TRIM'in meydana geliş mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamış, birçok biyolojik mekanizmanın etkisi olduğu düşünülmektedir. Deney hayvanlarında solubl veya hücresele-etkili yabancı antijen infüzyonunun immun supresyon, anerji ve klonal silme (deletion) yaptığı gösterilmiştir. Spesifik allojenik kan ürünlerinde TRIM yapabileceği tam olarak açık değildir. Allojenik plazma, allojenik WBC ve depolanma esnasında kan komponentlerinde biriken maddeler TRIM patogeneğinde rol oynar (42,43).

TRIM patogeneğinde aşağıdaki immunolojik hadiselerin bir kombinasyonunun rol oynadığı ileri sürülmüştür(42,43). Bunlar:

- a. Sitotoksik T lenfosit prekürsörlerinin klonal silinmesi ve T hücre repertuarının değişmesi,
- b. Supressor hücre indüksiyonu,
- c. NK hücre aktivitesinin supresyonu,
- d. Sitokin yapımının aktivasyonu (IL2,IL4;IL1),
- e. CD4+T hücre azalması ve CD4/CD8 oranının azalması,

f. Alıcı ve donör arasında mikrokimerizm olmasıdır.

Sebepler ne olursa olsun, allojenik transfüzyon sonrası gelişen TRIM'a bağlı olarak immünite suprese olmakta, postoperatif infeksiyonlar artmakta, yara iyileşmesi azalmakta, viral infeksiyonlar aktive olmakta ve kanser rekürrensi artmaktadır (45-47).

2.2. KAN TRANSFÜZYONUNDA ALTERNATİF YÖNTEMLER

Allojenik kan transfüzyonunun getirebileceği sorunlar arasındaki infeksiyon hastalıklarının geçişi, immunsupresyon, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı, transfüzyon reaksiyonları, "graft versus host reaksiyonları (GVHD)" nedeniyle son yıllarda alternatif yöntemlere olan ilgi giderek artmaktadır. Allojenik kan transfüzyonuna alternatif yöntemler olarak preoperatif otolog kan alınması (PAD), intraoperatif kan saklanması (IBS), postoperatif kan saklanması (PBS), akut normovolemik hemodilüzyon (ANH), preoperatif eritropoetin kullanımı, yapay oksijen taşıyıcılar, farmakolojik tedavi, pıhtılaşmanın monitörizasyonu, hipotansif anestezi, minimal Hb düzeyinin kabul edilmesi ve normotermi koruması geliştirilmiştir (48)

Edinburg'da 1998 yılında yapılan uzlaşma toplantısında otolog transfüzyonun, transfüzyon programında yer alması gerektiği ve gerekli olan hastalarda klinik uygulamasına geçilmesi üzerinde durulmuştur. Aynı toplantıda transfüzyon tekniklerinin güvenli ve etkili olması için lider bir klinisyenin önderliğinde aktif çalışma ve standart prosedürlere bağlı kalmaya gerek olduğu bildirilmiştir (49).

2.2.1. OTOLOG KAN TRANSFÜZYONU

Otolog kan transfüzyonu, hastanın kendi kan ve kan komponentlerinin alınıp saklanarak daha sonra tekrar kendisi için kullanılmasıdır. Otolog kan transfüzyonu yüzyıldır yapılmasına karşın, transfüzyonla bulaşan hastalıkların saptanması ile son 15 yılda giderek kullanımı artmıştır. ABD'de otolog kan transfüzyonu oranı 1982'de %0.8 (28.000 ünite) iken, 1989'da %3.1, 1992'de %5

(1.170.000 ünite)'e yükselmiştir. Günümüzde bu oran %5-10 arasındadır (48).

Preoperatif otolog donasyon, akut normovolemik hemodilüsyon, intraoperatif hücre kazanımı (cell salvage) ve postoperatif hücre kazanımı yöntemlerinin tek bir yöntem altında toplanabilir. Tümü “otolog kan transfüzyonu”nun farklı yöntemleri olup tek tek ya da birlikte kullanılabilir (28,47,50,51).

Cerrahi girişim için transfüzyon planlandığında, otolog transfüzyonun değişik tipleri tek başına ya da birlikte kullanılabilir. Bu yöntemler:

- Preoperatif otolog kan alınması (preoperative autologous blood donation,PABD)
- İntraoperatif kan kazanımı (intraoperative blood salvage, IBS)
- Postoperatif kan kazanımı (postoperative blood salvage, PBS)
- Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH)'dur.

Otolog kan transfüzyonu yöntemlerinin kullanımında kanın alınması, saklanması, verilmesi ve hasta seçiminde kullanılacak standartlar ve rehberlerin hastane transfüzyon komitesi tarafından belirlenmesi ve izlenmesi gereklidir. Kanama ve kan transfüzyonu olasılığı az olan cerrahi girişimler de otolog teknikler uygun değildir. En iyi yaklaşım, planlanan cerrahi girişime göre karar verilmesidir. Örneğin, total kalça replasmanında kan transfüzyonu gereksinimi sık olduğundan PABD ve PBS yöntemleri uygundur. Ancak, total diz replasmanında turnike kullanımına bağlı olarak intraoperatif kan kaybı az olduğundan intraoperatif kan kazanımı etkin olmayacaktır. Otolog kan kullanımı ortopedi ve kardiyovasküler cerrahi girişimlerde en sık olmak üzere beyin cerrahisi girişimleri, üroloji girişimleri (transüretal rezeksiyon), histerektomi, kemik iliği alınması ve mastektomilerde uygulanmaktadır. Transfüzyon gereksiniminin fazla olabilmesi nedeniyle plasenta previa otolog kan transfüzyonu için endikasyon oluşturmaktadır (45-47,49,52,53).

Otolog Kan Transfüzyonlarının Avantajları

Transfüzyon reaksiyonları görülmez, enfeksiyon bulaşma riski yoktur; eritrosit, lökosit, trombosit ve plazma proteinlerine karşı alloimmünizasyon oluşmaz, Graft Versus Host Disease (GVHD) gelişim riski önlenmiş olur.

Postoperatif infeksiyonlar daha azdır. Hemodilüsyon kan viskozitesini azaltarak doku oksijen perfüzyonu düzeltir. Aşırı kanama durumunda hazır kan sağlar. Allojenik donör havuzuna da kaynak oluşturur (15,21,47,55-57).

Otolog Kan Transfüzyonlarının Dezavantajları

Sadece bazı cerrahi işlemler için uygun olaması, fazla transfüzyon yapma eğilimi, cerrahi işlem ertelendiğinde kanın kullanım süresinin geçmesi dezavantajdır. Bakteri kontaminasyonu riski taşır. Pıhtılaşma bozukluğuna yol açabilir. Uygunsuz olarak sık ve fazla kan toplanması yada aşırı hemodilüsyonla ciddi anemi gelişebilir. Uygunsuz teknikler eritrositlerin hemolizine neden olabilir. Sık uygulamalar allojenik transfüzyonun tamamen güvensiz olduğuna dair bir izlenim yaratabilir ve bağışları olumsuz etkiler. “Cell Salvage” uygulaması ise eğitilmiş personel gerektirir ve pahalıdır (15,58,59).

2.2.1.1. PREOPERATİF KAN TOPLANMASI

Elektif cerrahi girişim geçirecek olan ve transfüzyon yapılma olasılığı yüksek olan hastalarda, cerrahi öncesinde hastaların kendi kanlarının alınıp saklanarak cerrahi sırasında bu kanın kullanılmasıdır. Kanın güvenle 35 gün saklanabilmesi bu yöntemin temelini oluşturur. Preoperatif dönemde, planlanan cerrahi girişimden 4-5 hafta öncesinde başlanarak, haftalık yada 4 günlük aralıklarla kan alınır (donasyon) ve saklanır. En son donasyon operasyondan 72 saat önce yapılabilir. Hastanın, her kan alınmasından önce alt Hb değeri 11 g/dL, Htc ise %33-34 olmalıdır. Son kan alınmasının cerrahiden 1 hafta önce olması gerekir. Bu dönemde demir preparatı ve rekombinant eritropoetin desteği ile 3-4 üniteye kadar kan alınabilmektedir. Oral demir replasmanının, hasta ilk ünite kanı vermeden önce başlanıp cerrahi gününe dek devam etmesi önerilmelidir. Bu yöntem allojenik kan gereksinimini bazı hastalarda tamamen ortadan kaldırmasına yada azaltmasına karşın bazı hastalarda, anemi, anemi nedeni ile preoperatif miyokard iskemisi, yanlış ünitenin verilmesi (1:100 000 sıklıkta) ve daha sık kan transfüzyonu gereksinimi, immun supresyon ve immunmodülasyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu işlem için uygun hastalar elektif cerrahi girişim geçirecek ve hemoglobini > 11g/dL, hematokrit > %33i olanlardır.

Kontrendikasyonlar, hematokritin %34 altında olması, aktif infeksiyon varlığı, kontrolsüz hipo/hipertansiyon, koroner arter hastalığı, koagülopati, stabil olmayan angina ve aort darlığıdır (47,52,60,61).

Otolog kan istemi, ilgili doktor tarafından yazılı olarak belirtilir. Hastanın adı, protokol numarası, toplanacak ünite sayısı, kanın istenen komponentleri, kullanılacak tarih, cerrahi girişim ve hastalara verilecek genel bilgiler bu yazılı istekte yer almalıdır. Toplanan kanlar için olası olan en uzun saklama süresine sahip solüsyonlar kullanılmalıdır (49,60,61).

Hastanın kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıkları ve kardiyovasküler sistem değerlendirilmeli, infeksiyon varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Otolog kan transfüzyonunda da serolojik testler istenmelidir. Örneklerin toplama merkezlerinden başka bir yere nakli söz konusu ise, 30 günlük süre içerisinde ilk toplanan üniteye allojenik kanlar için yapılan testlerin yapılması FDA tarafından önerilmektedir. Tüm üniteler beraber kullanılacaksa en son alınan kanda testlerin yapılması yeterlidir. Otolog kan toplanması için hastalardan alınan yazılı izin diğer donörlerden farklıdır. Hastalar kan kaybı, kanın bozulması gibi istenmeyen durumların olabileceği konusunda aydınlatılmalıdır. PAD yapılmış olan hastada cerrahi girişim sırasında kan verilmesi gerektiğinde öncelikle en eski ünite otolog kan kullanılmalıdır. PAD allojenik kan transfüzyonundan daha pahalıdır. Bu programların kar/zarar oranı sorgulanmaktadır. Çünkü allojenik kan transfüzyonlarının riskleri zamanla azaltılmaktadır. Ek olarak preoperatif eritropoetin 5-30 günlük aralarla preoperatif İV veya SC 300-6400 IU/kg uygulanmaktadır. Eritropoezi artırmasına karşın, anemik hastalarda ya da kısa sürede büyük miktarda kan vermek gerektiğinde kullanımı kısıtlanabilmektedir (61-63)

Preoperatif kan korunmasının risklerini, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin yetersiz olması nedeniyle büyük hacimlerde korunmuş kan transfüzyonunda hipofibrinojemi, trombositopeni, protrombin (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanlarında uzama nedeni ile dilüsyon koagülopatisi, hava embolisi ve antikoagülanın tekrar infüzyonu oluşturur (64).

2.2.1.2. İNTRAOPERATİF KAN TOPLANMASI

Operasyon sırasında kaybedilen kanın ameliyat alanından ya da ekstrakorporeal dolaşım cihazından alınıp tekrar hastaya geri verilmesidir. Allojenik kan kullanımını azaltmanın yanında, beklenen kan kaybı hastanın volümünün %30'u kadar olacağı durumlar, cerrahi alanın steril olduğu durumlar, tümör hücresi olmayan yerlerden ve kanın hemoliz olmadan aspire edilebileceği durumlar için uygundur. Endikasyonları kalp ve damar cerrahisi girişimleri, ortopedi girişimleri, omurga cerrahisi, kalça replasmanı, kan kaybının aşırı olduğu cerrahi girişimler, travma, karaciğer nakli, splenektomi, rüptür olmuş ektopik gebelik ve kan transfüzyonunun istenmediği durumlardır (65-70).

Otolog transfüzyon için iki teknik bulunmaktadır:

1. Aspirasyon sistemi: Cerrahi alandan alınan kanın antikoagülasyon ve filtre edilmesinden sonra verilir (71).
2. Yarı otomatik sistem: Toplanan kan sonra hastaya verilmeden önce yıkanır (Haemoetics, cell saver). Yıkanmış kırmızı kan hücreleri yeterli miktarda pıhtılaşma faktörleri ve trombosit içermez (72-74).

Hastadaki kan kayıpları aspirasyon ile alınır. Antikoagülasyon için heparin veya sitrat kullanılır. Alınan kanlar depolanır ve ardından santrifüj edilir. Bu sırada kanın şekilli elemanları dış tabakaya doğru ilerlerken plazma kısmı atık kabına gönderilir. Daha sonra izotonik solüsyonlarla yıkama işlemi sağlanır. Bu dönemde trombositler, aktive lökositler, fibrin yıkım ürünleri, inflamatuvar ajanlar, doku partikülleri azaltılır ve heparin elimine olur. Yıkama işleminden sonra hastaya reinfüzyon filtre (40-150 m) edilerek gerçekleştirilir. Kan toplandıktan sonra 6 saat içerisinde transfüzyon gerçekleştirilmelidir. İntraoperatif hücre korunmasında akan kanı toplayan, yıkayan ve eritrositleri konsantre eden makineler kullanılmaktadır. Bu işlemle serum fizyolojik ile tamponlanmış 225 mL, Htc %55-60 olan eritrositler elde edilir. Bu eritrositlerin transfüzyon sonrası yaşam süreleri allojenik transfüzyona göre az değildir. Cerrahi alandan akan kan değişik derecelerde fibrinoliz ve hemolize uğrar ve bunun yıkanmadan verilmesi yaygın damariçi pıhtılaşmayı (dissemine intravasküler koagülasyon DIC) tetikler. Koagülasyonu ve pıhtı lizisini etkileyen faktörler

arasında hastanın sistemik antikoagülan kullanması, bu antikoagülanın miktarı ve cinsi, kan ve seroza yüzeyi arasındaki temasın miktarı ve çeşidi, kanı toplama sırasındaki türbülansların derecesi sayılabilir. Genellikle düşük akım da ya da hastadan yavaş kanamalarda kan koagülasyon ve fibrinolizise uğrayacağından retransfüzyonda hemostaza katkısı olmaz. Yüksek basınçlı aspirasyon sırasında yüzey teması, yuvarlak pompalardaki türbülans veya mekanik kompresyon hemolize yolaçar. Bazı aletlerde otomatik olarak toplanan kan tekrar infüzyon öncesinde işlem geçirir. Toplama, vakum ve eş zamanlı antikoagülan uygulanır. Hemolizi azaltmak için vakum 100 mmHg'yi geçmemelidir. Hızlı kanamalarda yüksek vakum gerekebilir. Antikoagülan olarak sitrat yada heparin kullanılabilir. Diğer bir yaklaşım kanister sistem içinde kanı toplamak ve sonra kan bankası hücre yıkayıcısında yıkamaktır. Toplanan kan oda sıcaklığında 6 saat, 1-6°C'de 24 saat saklanabilir (75,76).

2.2.1.3. POSTOPERATİF KAN TOPLANMASI

Kan, cerrahi drenlerden (mediyasten, göğüs, eklem) toplanır ve yıkanmadan transfüzyon uygunlanır. Kalp ve ortopedi cerrahi girişimlerinde kullanılır. Toplanan kanın kazanıma katkısı preoperatif otolog kan toplama ve intraoperatif kan toplanmasından azdır. Cerrahi alanın drenlerinden toplanan kan dilüe, kısmen hemolizli, defibrine olup yüksek oranda sitokin içerir. Yıkanmamış kanın reinfüzyonu laboratuvar testlerini etkileyebilir. Örneğin, kan kreatin kinaz gibi kardiyak enzimleri içerebileceğinden, reinfüzyonu ile peroperatif miyokard infaktüsü tanısında karışıklık yaratabilir. Fibrin yıkım ürünlerinin yoğunluğu çok yüksek olabilir. Kullanılmadığı takdirde 6 saat içerisinde atılmalıdır. Az miktarda infüzyon sorun yaratmazken, ateş, hipotansiyon ve üst hava yolları ödemi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Kontrendikasyonları bakteriyal enfeksiyonlar, operasyon yerinde malignensi hücreleri ve mikrofibriler kollajen veya operasyon bölgesinde yabancı materyallerin olmasıdır (15,77).

2.2.1.4. AKUT NORMOVLEMİK HEMODİLÜSYON (ANH)

ANH, kan kaybı beklentisinin fazla olduğu ve bu kaybedilen kanda kırmızı kan hücrelerinin yoğunluğu düşük olduğunda, kanama ile kaybedilen toplam kırmızı kan hücresi miktarının daha az olacağı düşüncesi ile geliştirilmiş bir uygulamadır. Hastaya preoperatif dönemde, anestezi indüksiyonundan hemen sonra, cerrahi girişimden önce uygulanır. Kan intravenöz kanülle boşaltılır ve yerine kristalloid ya da kolloid infüze edilerek hastanın normovolemik kalması ve hematokritinin %21-25 aralığına düşürülmesi sağlanır. Genellikle kan kaybının enaz 1 litre ya da intravasküler volümün %20'sinden fazla kanama olacağı durumlarda endikedir (1,15,78-82)

Uygun hasta seçimi:

- Kan kaybının 1-2 L olması beklenen cerrahi girişimler
- Preoperatif Hb değeri 12g/dL' nin üzerinde olan hastalar
- İskemik kalp hastalığı olanlar
- Pıhtılaşma profili normal olanlar
- Kan basıncı regüle olanlar
- Restriktif ya da obstrüktif akciğer hastalığı olmayanlar
- Böbrek fonksiyonları normal olanlar
- Siroz hastası olmayanlar

İşlem ameliyat sırasında yapıldığından genellikle anestezi doktorları tarafından uygulanır. Alınacak kan miktarı, cerrahi girişime, hastanın preoperatif kan volümüne ve diğer fizyolojik değişkenlere göre ayarlanır. Volüm replasmanı için, aynı anda hastaya kolloid (1:1) ya da kristalloid (1:3) solüsyonları verilir. Pratikte en etkin olanı 2-3 ünite kan alınmasıdır. Bu yöntemle hematokritte düşme, kan viskozitesinde azalma sonucu dokulara oksijen dağılımı artar, doku perfüzyonu iyileşir. Hemodilüsyon sırasındaki toplanan kan labil plazma faktörleri, trombosit ve taze kırmızı kan hücrelerini içerir. Depolanmaya bağlı biyokimyasal değişiklikler oluşmaz. Oda sıcaklığında korunursa trombosit fonksiyonları korunur. Cerrahi işlem sırasında kan transfüzyonu gereksinimini

belirgin ölçüde (%18-90) azaltır. Bu yöntem PAD'dan daha basit, daha kullanışlı ve güvenlidir. Amacı kırmızı kan hücre kaybını azaltmaktır. Yanlış kan transfüzyonu olasılığı düşüktür (78,79).

ANH uygulaması sırasında dikkat edilmesi gerekenler:

- İşlem sırasında hastanın dolaşım volümü ve doku perfüzyonu dikkatle izlenmelidir

- Kan toplanması mutlaka aseptik koşullarda olmalıdır

- Kanlar doğru etiketlenmeli ve saklanmalıdır

- Kanların bekleme süresi oda sıcaklığında 8 saati geçmemeli, daha uzun zaman gerekiyorsa dolapta beklemelidir. Dolapta saklananlar 24 saat içerisinde hastaya verilmeli, aksi takdirde atılmalıdır (78,79).

Riskleri:

- Hemodilüsyon hemoglobinin yoğunluğunu ve oksijen taşıma kapasitesini azaltır.

- ANH ile dolaşan pıhtılaşma faktörleri, kırmızı kan hücreleri, trombositleri dilüe edilir.

2.2.2. DİĞER ALTERNATİF YÖNTEMLER

Anestezi Yöntemleri

Normoterminin sağlanması, koagülasyonun devamını sağlayacak şekilde optimal sıvı replasmanı, hiperoksik ventilasyon ve hipotansif anestezi allojenik kan transfüzyonunu azaltmaya yardımcı olurlar (78).

Normoterminin Sağlanması

Hipotermiden kaçınılması ile kan kaybı ve allojenik kan transfüzyonu, postoperatif infeksiyon ve hastanede kalış süresi azalmaktadır (78)

Optimal Sıvı Tedavisi

Preoperatif dönemde, normoterminin sağlanması en önemli faktördür. Sıvı replasmanı özellikle preoperatif ANH uygulanan hastalarda ameliyat sırasındaki

kan kaybı ile ilişkili olarak oldukça gereklidir. Replase edilecek sıvının seçimi pıhtılaşmayı bozma riskini enaza indirmede oldukça önemlidir (83).

Hipotansif Anestezi

Kontrollü hipotansiyon cerrahi kan kaybını azaltarak transfüzyon gereksinimini azaltır. Kan basıncını azaltmada kullanılabilecek temel yöntemler; uygun pozisyon, pozitif basınçlı ventilasyon, anestezi ajanlarının doz ayarlaması ve hipotansif ajanların uygulanmasıdır. Kontrollü hipotansiyon uygulanmasında normotansif ve sağlıklı kişilerde ortalama arter basıncının 50-65 mmHg olması güvenli kabul edilmektedir. Kontrendikasyonları, ciddi anemi, hipovolemi, aterosklerotik damar hastalıkları, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, serebrovasküler hastalık ve kontrolsüz glokom oluşturur. Komplikasyonları ise serebral tromboz, hemipleji, akut tubuler nekroz, masif karaciğer nekrozu, miyokard infarktüsü ve kardiyak arresttir (83).

Yapay Oksijen Taşıyıcıları

İki ana gruba ayrılırlar:

1. Modifiye Hemoglobinler: Akut travmalarda ve acil cerrahi girişimlerde kan yerine insan polimerize Hb kullanımı allojenik kan transfüzyonunu azaltabilmektedir. Kullanım alanları, doku oksijen sunumunun düzeltilmesi, travma, hemorajik şok, elektif cerrahide hemodilüsyon ile kullanımı, sepsis ve septik şok gelişiminde doku perfüzyonun düzeltilmesi, miyokard infarktüsü yada inme durumlarında iskeminin azaltılması, hipovoleminin önlenmesi, organ nakli, tümör dokusunun radyoterapi yada kemoterapi için duyarlı hale getirilmesi ve kardiyopulmoner bypass sırasında ekstrakorporeal oksijenasyon için kullanılabilir (72).

2. Perflorokarbonlar: Modifiye hemoglobinler ve perflorokarbonların günlük kullanımda yerini alabilmesi için daha fazla biyomedikal ve klinik araştırmaya gerek vardır (72).

Farmakolojik Yöntemler

Profilatik DDAVP, aprotinin, epsilonaminokaproik asid (EACA), traneksamik asid kan transfüzyonuna alternatif olarak kullanılmaktadırlar (74).

* DDAVP: Diabetes insipidus tedavisinde kullanılan bir antidiüretik hormon (ADH) analogudur. İki mekanizma ile pıhtılaşma üzerine etki eder (74).

* FVIII: C kompleksinin aktive olması ve von Willebrand faktörün endotelden salınımına neden olur. Kronik böbrek yetersizliği, üremideki trombosit bozukluklarında yararlıdır (74).

Kan kaybını önlemede kullanılan ilaçlar

Prostasiklin, Dipiridamol, Desmopressin, Amino kaproik asit, Traneksamik asid, Aprotinin.

* Aprotinin: Doğal serin proteolitik enzim inhibitörü olup plazminojene bağlanarak fibrinojen ve fibrinin enzimatik yıkımını önlerler. Doku ve plazma kallikreini inhibe eder. Düşük konsantrasyonlarda plazmin ve fibrinolizisi, orta dozlarda trombosit agregasyonunu, aktivasyonunu ve fibrinojen reseptörlerini inhibe eder. Yüksek konsantrasyonlarda ise intrinsik pıhtılaşma sistemi üzerine etkilidir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda koagülasyon mekanizmasını bozmaktadır (74).

* Desmopressin: Kan kaybını önlemesi ile ilgili mekanizmaları; trombosit sayısından bağımsız olarak trombosit fonksiyonunun iyileştirilmesi, VWF'nin salınımını artırılması, endotelial etkileri ise (trombosit adezyonunun artırılması ve yaranın çepeçevre sarılması), hipotansiyon, olarak sıralanabilir. Ancak çok ileri derecede faktör eksikliği ve üremisi olan hastalarda kan kaybı desmopressin verilerek azaltılabilir (74).

* Epsilonaminokaproik asid ve traneksamik asid: Sentetik antifibrinolitik ajanlardır. Plazminojene bağlanarak fibrinojen ve fibrinin enzimatik yıkımını önlerler (74,81).

Pıhtılaşmanın Monitörizasyonu

Pıhtılaşmanın monitörize edilerek transfüzyona rehberlik etmesi ile allojenik kan, taze donmuş plazma ve trombosit transfüzyonu azaltılabilmektedir (74).

Kabul Edilebilir En Düşük Hb Düzeyleri

Damar içi volümün kristalloid yada kolloidlerle sağlanması ve kritik Hb düzeyindeki eritrosit süspansiyonu verilmemesi yaklaşımı son zamanlarda savunulan bir görüştür. Oran fonksiyonu bozukluğu olmadan kabul edilebilen en düşük Hb düzeylerine “kritik Hb” denmektedir. Kritik Hb düzeyi, kalp, beyin ve gastrointestinal sistemin oksijenasyonu bozulmadan, anestezi doktoru ve cerrahın deneyimlerine dayanarak kan kaybı miktarının öngörüsü ile gereken eritrosit süspansiyonu miktarı önceden tahmin edilebilir (81).

Allojenik kan transfüzyonunun azaltılmasında kullanılabilecek yöntemler preoperatif dönemde başlayıp intraoperatif olarak devam etmekte, postoperatif dönemde uzayabilmektedir. Sayıca fazla olan bu alternatif yöntemlerin güvenli ve etkin olarak uygulanabilmesi için protokollerin hazırlanması, uygun hastaların seçilmesi, uygulanacak cerrahi işleme dikkat edilmesi gereklidir (81).

2.3. İNFLAMASYON VE İMMÜN YANIT

İnflamasyon çeşitli endojen ve ekzojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma reaksiyonudur. Organizmada bu sellüler ve vasküler olaylar çeşitli kimyasal faktörler tarafından organize edilir. İnflamasyon mediatörleri olarak adlandırılan bu kimyasallar plazma veya hücre kökenli olabilirler. Tek başlarına, birlikte veya birbirlerini izleyerek oluşur ve inflamatuvar cevabı bir düzen içinde gerçekleştirirler. İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediatörler, plazma veya hücre kökenlidirler. Plazma kökenli olanlar, aktive edilmesi gereken prekürsörler şeklinde bulunurlar. Hücre kökenli olanlar ise ya hücre içinde intrasellüler granüllerde hazır halde depolanırlar ya da gerektiğinde yeniden yapılırlar. Trombositler, nötrofiller, monosit-makrofajlar ve mast hücreleri en çok köken oluşturan hücrelerdir (84-88).

Mediatörler hedef hücredeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Bir mediatör, sekonder mediatör salınımına da yol açabilir. Aktive olduktan sonra genellikle kısa süre içinde inaktive olurlar (84,85,87).

Akut inflamasyonda en çok sözü edilen mediatörler:

A) Vazoaktif Aminler: Bu grupta histamin ve serotonin bulunur. Histamin özellikle mast hücrelerinden daha az oranda da bazofiller ve trombositlerden salınır. Fizik zedelenme, immün reaksiyonlar, kompleman parçacıkları (C3a,C5a), sitokinler gibi uyarılarla granüller halinde depolanan histamin salınır. Arteriol dilatasyonu ve venüllerde permeabilite artışına yol açar. Serotonin (5-hidroksitriptamin) ise histamine benzer etkisi olan bir vazoaktif amin olarak bilinir (87,88).

B) Kompleman sistemi: Elektroforetik olarak alfa, beta ve gamma globulinler içinde yer alan ve molekül ağırlığı 25-500 kD arasında değişen, birbiri ile reaksiyonlara girebilen yirmiden fazla plazma proteininin oluşturduğu bir sistemdir. C1'den C9'a kadar sıralanan komponentler normalde plazmada inaktif halde bulunurlar. Monositler, makrofajlar ve çeşitli epitelyal hücreler ile hepatositler başlıca yapım yerleridir. Kompleman sisteminin asıl görevi, immün ve inflamatuvar reaksiyonlara katılmak ve bu reaksiyonları güçlendirmek olup doğal konak savunmasının önemli bir bileşenidir. Kompleman ayrıca kanın pıhtılaşmasını, fibrinolizisi ve kinin formasyonunu sağlar. Bu proteinler, intraselüler alanda bulunduğu kadar plazmada da enzim prekürsörü olarak bulunur (86,87).

Aktivasyonları Klasik ve Alternatif olmak üzere iki yol üzerinden gerçekleşir. C3'ün ayrışması en kritik aşama olup, her iki yol da bu noktadan sonra ortak aktivasyon şekli izler. Antijen-antikor kompleksleri klasik yolu, mikrobial yüzeyler ve polisakkaridler ise alternatif yolu aktive ederler. Bu komponentler içinde bazıları diğerlerine göre daha sık olarak inflamasyon süreci içinde yer alır ve iyi tanınırlar. Bunlardan, C3a ve C5a (anaflatoksinler olarak da bilinirler) histamin aracılığı ile vasküler permeabiliteyi artırır, vazodilatasyona neden olurlar. C5a, aynı zamanda nötrofil ve diğer hücreler için oldukça kuvvetli kemotaktik ajan olup, lökositlerin endotele adezyonunda da görev alır. C3b ve C3bi ise opsonin olarak bilinir ve fagositozu kolaylaştırır (87,88).

Kinin Sistemi: Hageman faktörünün aktivasyonu ile tetiklenen bir sistemdir. Kinin sisteminin en iyi bilenen mediatörü Bradikinin'dir. Bu mediatör vasküler permeabiliteyi artırır, düz kas kontraksiyonu yapar, kan damarlarını dilate eder ve

inflamasyonda ağrı duyusundan sorumludur (87,88)

Pıhtılaşma sistemi: Hageman faktörünün aktivasyonu sonrası ortaya çıkan bir dizi plazma proteininden oluşur. Ayrışma sürecinin sonunda fibrinogen fibrin oluşur, bu sırada fibrinopeptidler de ortaya çıkar. Fibrinopeptidler, vasküler permeabiliteyi artırır, lökositler için kemotaktiktir. Fibrinolitik sistemin çalışması sonrasında plazmin aracılığı ile oluşan fibrin yıkım ürünleri de permeabiliteyi artırıcı etkiye sahiptir (87,88).

C) Lipid kökenli mediatörler (Araşidonik asit metabolitleri): Özellikle inflamasyon ve hemostazda görev alan bu metabolitler, 'Otokoidler' veya kısa süreli lokal hormonlar olarak da bilinirler. Hücre membran fosfolipidlerinin, fosfolipazlarla parçalanması sonrasında bir poliansatüre yağ asidi olan Araşidonik Asit oluşur. Araşidonik asit metabolizması Lipoksijenaz ve Siklooksijenaz olmak üzere iki yol izler. Lipoksijenaz yol ürünleri Lökotrienlerdir. Siklooksijenaz yol ise Prostaglandinleri oluşturur. Lökotrienlerden LTB₄ kemotaksisde görev alır. LTC₄, LTD₄, LTE₄ ise vazokonstriksiyon, bronkospazm ve permeabilite artışına yol açarlar. Bu mediatörlerin rol aldığı en klasik hastalık örneği bronşial astmadır. Prostaglandinlerden, Prostaglandin (PGI₂) vazodilatasyon yapar, trombosit kümelenmesini inhibe eder. Tromboksan (TXA) ise, vazokonstriksiyon yapar, trombosit kümelenmesini indükler. PGE₂, PGF₂ ortak etki içerirler ve vazodilatasyon ile ödeme neden olurlar. Bu sistemin çalışmasında steroidler, fosfolipazları inhibe eder. Aspirin, indometazin gibi non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar ise siklooksijenaz yolu bloke ederler. Sözü edilen kemoterapötikler kontrolsüz inflamatuvar reaksiyonların özellikle otoimmün hastalıkların önlenmesinde sıkça kullanılan ilaçlardır (86-88).

D) Trombositleri aktive eden faktör (PAF): Fosfolipid kökenli bir mediatördür. Mast hücresi ve bazofil başta olmak üzere birçok hücreden salgınır. Vasküler permeabiliteyi artırır, lökosit agregasyonu adezyonu ve kemotaksisini sağlar. Trombositleri aktive eder, diğer mediatörlerin salınımını stimüle eder (87-91).

E) Sitokinler: Sitokinler, hedef hücre fonksiyonlarını otokrin, parakrin ve endokrin şekillerde değiştirebilen sellüler ürünlerdir. Özellikle aktive lenfosit ve makrofajlardan , ek olarak birçok hücreden salgırlar. Belli başlı grupları;

İnterlökin-1 (IL-1), Tümör Nekrozis Faktör α ve β (TNF) ve İnterlökin-8 (IL-8) ailesidir. TNF α enfeksiyon, yanıklar, travma, hemorajik şok ve pankreatitise sekonder sistemik inflamatuvar cevapta majör rol oynar. Bakteriyel ürünler, immün kompleksler, toksinler, fizik zedelenme ve diğer sitokinlerle aktive olan makrofajlardan salınan IL-1 ve TNF öncelikle Akut Faz Reaksiyonlarından sorumludurlar. Bu reaksiyonlar akut inflamasyonda hastanın semptom tablosunu oluşturan, ateş, uykuya meyil, iştah kaybı, lökositosis , akut faz proteinlerinin artışı gibi bulguları içerir. Ayrıca endotel hücrelerinde aktivasyona yol açarak fibroblastlar üzerinde de proliferatif etki gösterirler.IL-8 'in kaynağı ise makrofaj ve endotel hücresi olup,lökosit aktivasyonu oluşturur, non-direksiyonal kemokineziste rol alır (87-91).

F) Nitrik Oksid (NO) : Son dönemlerin yeni popüler mediatörüdür.Solübl,serbest radikal gaz olan nitrik oksit, Endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) benzeri etki gösterir.Sadece endotelden değil, makrofajlardan ve beyindeki spesifik nöronlardan da salınır. L-arginin, moleküler oksijen ve NADPH 'dan nitrik oksit sentez enzimi (NOS) ile sentezlenir. İki tip NOS vardır. Endotel hücreleri ve nöronlarda sitoplazmik kalsiyumun artışı ile NOS hızlı bir şekilde sentezlenir. Makrofaj NOS'ı ise hücrenin aktive olması ile sentezlenebilir. NO damar duvarındaki düz kasları gevşetme yanısıra, trombositlerde agregasyona ve adezyona neden olur. Ek olarak makrofajlarda sentez edilen formu, serbest radikal olarak davranır ve bazı mikroorganizmalar ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir. Septik şokta kontrolsüz NO salınımı periferde vazodilatasyon ve ağır şok tablosuna yol açar (88).

G) Lökositik lizozomal içerikler (Lökositik enzimler): Nötrofil ve monositler lizozomal granüller içerirler. Nötrofillerde üç tip granül izlenir. Küçük olan, sekonder veya spesifik granüller laktoferrin, lizozim, alkalen fosfataz, kollagenaz gibi enzimleri içerir. Daha büyük boyuttaki azurofil veya primer granüllerde myeloperoksidaz, lizozim, defensin , asit hidrolaz ve nötral proteazlar mevcuttur. C partikülü olarak adlandırılan tersiyer granüllerde ise asit hidrolazlar ve jelatinaz bulunur. Bu enzimler ya sekrete edilirler ya da hücre ölümünden sonra salınırlar. Bunlardan asit proteazlar asidik pH' da proteinleri, nötral proteazlar ise çeşitli ekstrasellüler komponentleri parçalarlar. Bu kuvvetli enzimatik reaksiyonları

önlemede vücudun da karşı savunma sistemleri vardır. Antiproteazlar olarak isimlendirilen bu sistemler serumda ve doku sıvılarında bulunur. Özellikle alfa-1-antitripsin nötrofil elastazının en belli başlı inhibitörüdür (91).

H) Oksijen kökenli serbest radikaller: Lökositlerin kemotaktik ajan, immün kompleksler gibi uyaranlar karşısında ekstrasellüler sahaya saldığı, süperoksid iyon, hidroksil iyonu, hidrojen peroksit, oksijen gibi metabolitlerdir. Bu metabolitler, endotel zedelenmesi oluşturarak vasküler permeabilite artışına yol açar. Endotele ek olarak diğer hücre tiplerini de zedeler ve antiproteazları inaktive ederek lökositik kökenli proteaz aktivitesinin artışına yardımcı olurlar. Organizmanın antioksidan koruyucu mekanizmaları da vardır. Bir serum proteini olan seruloplazmin, transferrin, süperoksid dismutaz enzimi, katalaz enzimi ve glutatyon peroksidaz bu mekanizmaların örneklerini oluşturur (87).

I) Polipeptid mediatörler: İnterferonlar, İnterlökin subgrupları, Koloni stimüle edici faktörler ve Büyüme faktörleri bu guruba girer. İnterferon α ve β miyeloid ve stromal hücrelerden salınır, antiviral etkiye sahip olup, fagositleri aktive eder. İnterferon γ ise lenfoid hücre kökenlidir. İnterlökin ailesi genelde lenfosit kökenli olup, lenfoid seri hücreleri üzerine yoğunlaşan etkiler gösterir. Koloni stimüle edici faktörler primer olarak hematopoezisi stimüle ederler. Büyüme faktörlerinden Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF β) kemotaksid görev alır. TGF β , Tve B lenfosit proliferasyonunu , B hücrelerinin IgM ve IgG yapımını suprese eder (87,92,93).

Tüm olaylar ve bunlarda görev alan mediatörler dikkate alındığında immünoinflamatuvar cevap 4 evre olarak incelenebilir (94,95).

Başlangıç evresi: Lökotrienler, prostaglandinler, kininler, C5a, histamin, nöropeptidler, IL-1, TNF görev alır. Endotelial adezyon proteinleri yapımı, damardan sızıntı indüklenir.

Toplanma evresi: Lökotrienler, PAF, C5a, IL-8, IL-3, IL-6, Koloni stimüle eden faktör, IL-1, TNF görev alır. Adezyon proteinleri , kemotaksi ve lökositik proliferasyon indüklenir.

Ortadan kaldırma evresi: İnterferonlar, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-1, TNF

görev alır.Lökosit aktivasyonu, lenfositik proliferasyon, antikor sentezlenmesi gerçekleşir.

Onarım evresi: FGF, PDGF, TGF- β , IL-6, IL-1, TNF görev alır. Fibroblastik proliferasyon, kollajen yapımı izlenir.

2.3.1. SİTOKİNLER

Sitokinler, immünolojik, lokal veya sistemik enflamatuar ve onarıcı konak cevabını düzenleyen ve hücreler arasında sinyal görevi gören biyolojik mediatörlerdir. Bunlar, lenfositler tarafından salgılandıkları zaman Lenfokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandığında ise Monokinler, lökositler tarafından salgılandıkları zaman ise İnterlökin olarak adlandırılmaktadır (87,94,95).

Görevleri şunlardır:

1. Lenfoid hücrelerinin aktivasyon, çoğalması ve farklılaşmasını sağlamak (spesifik immünite): IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16.
2. İmmün cevabı şiddetlendirmek veya baskılamak sureti ile regüle etmek: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF- β
3. İnflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak (Nonspesifik immünite)

Proenflamatuar sitokinler: interlökin (IL-1, IL-6, IL-8, interferon (IFN)- α , IL5, tümör nekrozis faktör (TNF), IFN- γ

Kemokinler: IL-8, RANTES ("regulated on activation normally T-cell express and secreted"; eosinofil ve monosit kemotaksisi), monosit kemoatraktan protein (MCP) 1,2,3 (monosit kemotaksisi), eotaksin (eosinofil kemotaksisi), makrofaj enflamatuar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β)(T, B ile NK hücrelerinin kemotaksisi).

4. Kemik iliğine etki ile hemopoietik regülasyona katılmak: granülosit (G-CSF) ve granülosit-makrofaj (GM-CSF) koloni stimulan faktör.

5. Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salımlarına neden olmak.

2.3.1.1. İNTERLÖKİN 6

Makrofajlar, monositler ve T helper lenfositler tarafından üretilen pre-inflamatuvar bir sitokindir. Ayrıca B hücrelerinin farklılaşmasını uyarır, hipotalamusu etkileyerek ateş yapar, ve karaciğer tarafından akut faz proteinlerin üretilmesini tetikler(5,7,9,22).

İnflamatuvar, infeksiyöz ve otoimmün bir hastalıkta serum IL-6 yükselmesi, TNF- α veya IL-1 β yükselmesinden daha tutarlıdır. Serum IL-6 seviyesi, yaralanmanın şiddetini yansıtır, bütün sitokinler arasında ve kısmen sepsiste en güvenilir prognostik göstergedir. TNF- α ve IL-6, kalp cerrahisi sonrası görülen bozulmuş iyileşme süreci ile ilişkilidir (93,94,95,96,97,98,99).

Fosfodiesteraz inhibitörleri IL-1 α , IL-6, TNF- α ve NO salınımını azaltır (39). Bu sonuçlar plazma c-AMP seviyelerinin artışı ile paraleldir (40). Bu grup ilaçlar; amrinon, milrinon ve emoximone dur (98,100-102).

2.3.1.2. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA

TNF- α primer bir inflamatuvar mediyatördür. Esas olarak makrofajlar (TNF- α) ve T lenfositler (TNF- β) tarafından sentezlenerek nötrofillerin fagositoz ve öldürme etkinliklerini aktifleştirir. TNF makrofajlar ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan sitokinlerden birisidir (86,95).

TNF- α hipotansiyon, ateş, taşikardi, oligüri gibi pek çok fizyolojik değişikliklerden sorumludur. TNF'nin tepe konsantrasyonlarının artan vücut ısısı ve kalp hızı ile olduğu kadar dolaşımdaki ACTH ve epinefrin düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (103).

TNF ve IL-1 pek çok fonksiyonu paylaşırlar. Bunlar antijenik aktiviteye sahiptirler ve bu aktiviteler monositlerden ve endotelial hücrelerden prostoglandin, IL-6, IL-8 ve doku faktörü-III'ün salınmasına sebep olur (104).

2.3.2. KOMPLEMAN 3a

Kanın damar dışında yabancı yüzeylerle teması neticesinde intrinsik koagülasyon sistemi aktive olarak trombin oluşumunu uyarır. C3 kompleman sisteminin endotele bağlı olarak aktive edilmesi anafilotoksinler denilen C3a ve C5a'ı aktive eder. Klasik yolun aktivasyonu C4 ve C2 üzerinden de olabilir. Bu iki faktör özellikle heparin-protamin kompleksleri ile ilişkilidir (99,105,106)

III. GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıbbi Etik Kurulu onayı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi. Bilimsel Araştırmalar Komisyonunca desteklenerek, 2005-2008 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesinde yapılmıştır. Sözel ve yazılı olarak bilgilendirilip onayları alınan, ASA I-II grubunda, 20-70 yaş arası, total kalça ve diz protezi uygulanacak 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Aktif enfeksiyonu, belirgin aort stenozu, angina, koroner arter hastalığı, kalp hastalığı, diabetes mellitusu, renal hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, epilepsili veya daha önce kan transfüzyonu uygulananlar ve gebeler çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm hastalar preoperatif anesteziyoloji polikliniğinde değerlendirilip, çalışma hakkında bilgi verildi verildikten sonra premedikasyonsuz ameliyat odasına alınarak monitörize edildi (Drager İfinity Delta Monitör TR Danvers, MA 01923,USA) . Monitorizasyonda elektrokardiyografi (EKG), non invaziv (TA) ve invaziv tansiyon arteriyal (iv TA), kalp hızı (KH), end tidal karbondioksit basıncı (EtCO₂) ve idrar volüm takibi yapıldı. Hemodinamik parametreler 5 dakika ara ile kayda alındı. Hastalara her iki el üzerinden iki periferik ve bir santral venöz yol açıldı. Radial arter kanülasyonu ile invaziv tansiyon arteriyal takibi yapıldı. Hastaların operasyonda kanamalarının takibine göre 300-400ml kanama sonrası arteriyal kan gazı takibi yapıldı.

Hastalar basit randomizasyonla olog kan transfüzyonu yapılacak hastalar (Grup 1) ve heterolog kan transfüzyonu yapılacak hastalar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da anestezi indüksiyonunda intravenöz (iv) Midazolam (Dormicum 5mg/5ml) 2mg, Rokuronyum (Esmeron 50mg/10ml) 0.8 mg/kg, Fentanyl 2mcg/kg (Fentanyl 100 mcg/2ml) ve Propofol 2-3 mg/kg (Propofol %1 200mg/20ml) idamesinde %50 Oksijen (O₂) + %50 hava + %2-3 Sevofloran kullanıldı. Orotrakeal entübasyonu takiben Tidal volüm (TV) 10ml/kg, frekans: 10-12/dakika, positive end ekspration pressure (PEEP)=0 mmHg, time inspration/ekspration (T_{i/e})= 1/1.7 olacak şekilde ventile edildi. Hastaların tümüne genel anestezi protokolü olarak Rokuronyum 0.15mg/kg, Fentanyl

50mcg iv standart dozlarda 45 dakikada bir idame dozları yapıldı. Otolog kan transfüzyonu yapılacak Grup 1'deki hastalara akut normovolemik hemodilüsyon yöntemi uygulandı. Grup 1'de alınan otolog kanlar sırasında her alınan 1İÜ kan sonrası gönderilen kan gazına göre Hb değeri 9,5'in altında olmayacak şekilde hastalardan 2-4 İÜ kan alınırken diğer koldan kana eşit volümde (1:1) kolloid sıvısı verildi. anestezi indüksiyonundan hemen sonra hastanın bir kolundan kan torbalarına kan alındı, aynı anda diğer koldan alınan kana eşit volümde (1:1) kolloid solüsyonları verildi.

Hastanın izleyen sıvı protokolünde kan kayıplarına ve kan gazı sonuçlarına göre kristaloid, kolloid sıvılar ve otolog/ heterolog kanları verildi. Kan kayıpları aspirasyon ünitesi, spançlar ve ameliyat bölgesi gözlenerek hesaplandı. Hastalar operasyondan sonrada komplikasyon yönünden taburcu edilinceye kadar takip edildi. Hastalardan Grup 1'de öncelikli olarak intravasküler alanda daha fazla kaldığı bilindiğinden eş zamanlı verilen (1:1) kolloid dışında takiplerde her iki grupta kan gazitakiplerine göre kan veya kristaloid sıvıları verildi. Hastalar operasyondan sonra kanama ve major komplikasyon yönünden takip edildi, her iki grupta iki hastada Hb değerlerinin düşük olması üzerine 3. gün kontrol kanları alındıktan sonra kan başlanmıştır.

Tüm olgulardan operasyon başlamadan 1 saat önce, operasyon sonunda ve postoperatif 3. günde 3 adet Vacutainer® serum tüpüne 8ml kan alındı. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında 5000 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak ayrıldı ve elde edilen serumlar ependorf tüplere alınarak analiz edilene kadar Arçelik buzdolabında -20⁰C'de saklandı.

Örneklerdeki IL-6 ve TNF- α seviyelerinin belirlenmesinde BIOSOURCE Immunoassay, USA kitleri ve C3a seviyelerinin belirlenmesinde de ASSAYPRO AssayMax Human Complement C3a ELİSA kiti kullanıldı. IL-6, TNF- α seviyeleri pg/ml ve C3a seviyeleri pg/ml cinsinden belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ: İstatistiksel analizde SPSS for Windows 11.5 programı kullanılmıştır. Demografik verilerde tanımlayıcı test ile ortalama \pm standart sapma olarak belirlenmiştir. Verilerin dağılımı ve homojenitesi Ki kare, Independent Simple T, Pariet Simple T testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası anestezi, hemodinamik skorlarında normal dağılıma uygun verilerde T-testi, diğerlerinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Yüzdeler karşılaştırılırken Ki-kare ve Fishers Exact test kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışmamız kapsamında alınan hastaların demografik verilerinde yaş ortalaması grup 1 de (otolog kan transfüzyonu yapılanlar) 52.9 ± 2.5 ve grup 2 de (heterolog kan transfüzyonu yapılanlar) de ise $58.5 \pm 2,4$ olup anlamlı farkın olmadığı gözlemlendi ($p=0.121$). Hastaların 18 kadın ve 12 erkek olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı saptandı ($p=1.00$). Gruplar arasında ASA yönünden her iki gruptan da farklılık saptanmadı. ($p=0.489$). Hastaların ilaç kullanımını yönünden farklılık göstermesine rağmen istatistiksel anlamlı olmadığı değerlendirildi ($p=0.439$). Hastaların gruplar arasında alışkanlık olarak benzer özellikler sergiledikleri ve anlamlı bir farklarının olmadığı görüldü ($p=0.283$) Her iki grupta da operasyon süreleri farklı cerrahlar tarafından, kalça ve diz protezi gibi iki ayrı protokole operasyon yapılması nedeniyle değerlendirilmeye alınmamıştır. (Tablo I).

Grup 1’de 9 hastada diz protezi ve 6 hasta kalça protezi yapılırken; grup 2’de 7 hasta diz protezi ve 8 hasta kalça protezi yapıldı ve bunun istatistiksel olarak fark yaratmadığı görüldü ($p=0.464$).

Tablo I: Grupların Dermografik Verileri

Hastaların özellikleri	Grup 1 (Otolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	Grup 2 (Heterolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	P* değeri
Yaş	52.8 ± 2.5	58.5 ± 2.4	0.50
Cinsiyet			
Erkek	6	6	1.00
Kadın	9	9	1.00
Alışkanlık			
1 Var	3	1	0.28
2 Yok	12	14	0.29
İlaç Kullanımı			
1 Evet	4	6	0.43
2 Hayır	11	9	0.44
ASA			
1	9	7	0.48
2	6	8	
Protez operasyonları			
Diz protezi	9	7	0.46
Kalça protezi	6	8	

Ort±SD: Ortalama± standart sapma, T testi, p*<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grupta da hemodinamik verileri izlendi, ortalama invaziv arteriyel tansiyon değerleri ve kalp hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmadı (p=0.48) (p=0.16) (Tablo II).

Tablo II: Grupların Hemodinamik Verileri

Hasta Takip Özellikleri	Grup 1 (Otolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	Grup 2 (Heterolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	P değeri
Ortalama Arteriyal Tansiyonları			
Giriş	100.1 ± 19.2	93.2 ± 15.0	0.28
5. Dakika	88.5 ± 16.3	79.3 ± 13.8	0.10
15. Dakika	82.8 ± 11.6	79.3 ± 10.9	0.40
30. Dakika	85.8 ± 11.7	81.3 ± 11.0	0.29
60. Dakika	87.6 ± 15.6	91.2 ± 12.2	0.48
90. Dakika	90.2 ± 17.8	88.3 ± 11.9	0.73
120. Dakika	85.4 ± 11.5	85.8 ± 11.5	0.92
Çıkış	88.2 ± 10.4	88.3 ± 12.3	0.97
Kalp Hızları			
Giriş	84 ± 9.5	79 ± 15.0	0.36
5. Dakika	80 ± 6.1	77 ± 13.5	0.48
15. Dakika	77 ± 8.8	74 ± 12.7	0,45
30. Dakika	77 ± 12.3	69 ± 11.9	0,06
60. Dakika	75 ± 14.9	68 ± 10.7	0,16
90. Dakika	75 ± 11.9	67 ± 12.3	0,06
120. Dakika	79 ± 16.2	72 ± 7.3	0,10
Çıkış	80 ± 13.2	78 ± 8.8	0,64

Ort±SD: Ortalama± standart sapma, T testi, p* $<$ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Otolog kan transfüzyonu yapılan hastalardan alınan otolog kan sayılarına göre 11 hastadan 2 İÜ, 3 hastadan 3 İÜ ve 1 hastadan 4 İÜ kan alındı. Her iki grup kullanılan kan üniteleri yönünden değerlendirildiğinde, Grup 1de ortalama $2,3 \pm 0.15$ İÜ; Grup 2de ise 1.6 ± 0.19 İÜ kullanıldığı ve grup 1de kullanılan kanın grup 2dekiler göre göre istatistiksel olarak fazla olduğu saptandı (p=0.006). Her iki grup ameliyat sırasında kanama yönünden değerlendirildiğinde Grup 1de

ortalama 703 ± 108 ml iken Grup 2de 857 ± 68 ml gibi yüksek olduğu ama istatistiksel olarak gruplar arasında fark olmadığı görüldü ($p=0.241$)(Tablo III).

Grup 1de normovolemik hemodilüsyonda kan alınırken kolloid kullanılması nedeniyle kolloid kullanma ortalaması 1230 ± 157 ml olup; Grup 2de ise ortalama 666 ± 63 ml kolloid kullanılmış olup istatistiksel olarak grup 1 hastalarında daha fazla kolloid kullanıldığı görüldü ($p=0.002$). Grup 1 hastalarda verilen kristaloid ortalama 1966 ± 252 ml; Grup 2de ise 2700 ± 200 ml olup istatistiksel olarak Grup 1de daha az kristaloid kullanıldığı görüldü ($p=0.031$)(Tablo III).

Tablo III: Grupların Hasta Volum Takibi

Hasta Takip Özellikleri	Grup 1 (Otolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	Grup 2 (Heterolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	P değeri
Verilen Kolloid Volümü	1230.00 ± 156.7	666.66 ± 62.9	0.002
Verilen Kristaloid Volümü	1966.66 ± 252.2	2700.00 ± 200.0	0.031
Verilen Kan Ünitesi	2.33 ± 0.1	1.60 ± 0.1	0.006
Kanama Volümü	703.33 ± 108.3	856.66 ± 67.9	0.245
İdrar Volümü	476.66 ± 54.9	653.33 ± 83.7	0.894

Ort±SD: Ortalama± standart sapma, T testi, $p^*<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Grup1 hastalarda ortalama Hb başvuru değerinin $14.1 \pm 0,2$ mg/dl olduğu ve Grup 2 hastalarda ise 13.2 ± 0.3 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.052$)(Tablo IV). Benzer şekildeki düşüş hematokrit düzeylerinde de gözlemlendi (Tablo IV).

Tablo IV: Grupların Kan hemoglobin/hematokrit takibi tablosu

Hasta Takip Özellikleri	Grup 1 (Otolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	Grup 2 (Heterolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	P değeri *
Hemoglobin Takipleri			
Başvuru Hb.	14.1 ± 0.93	13.2 ± 1.33	0.05
Giriş Hb.	13.2 ± 1.31	13.2 ± 1.36	0.07
Otolog kan alım sonrası	10.8 ± 1.15
Kan verilmesi sonrası	10.8 ± 1.46	10.8 ± 2.08	0.71
Çıkış Hb.	11.0 ± 1.94	11.4 ± 1.84	0.58
Hematokrit Takipleri			
Başvuru Htc.	43.3 ± 2.89	40.4 ± 4.34	0.04
Giriş Htc.	39.9 ± 3.54	36.2 ± 4.33	0.01
Otolog kan alım sonrası	32.7 ± 3.37
Kan verilmesi sonrası	33.1 ± 4.79	32.9 ± 6.02	0.91
Çıkış Htc.	33.0 ± 6.18	33.8 ± 4.29	0.67

Ort±SD: Ortalama± standart sapma, T testi, p* < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grupta da yapılan kan gazı parametrelerinden pH, PaCO₂, PaO₂ ve %O₂Sat takiplerinde istatistiksel anlamlı bir sonuç olmadığı görüldü (p= 0.67). Hastaları kan gazlarında HCO₃ değerinin başlangıçta anlamlı olarak Grup 1 hastalarda yüksek (p=0.01) olmasına rağmen sonradan bu farkın ortadan kalktığı görüldü (p=0.43). Hastaların BE takiplerinde başlangıçta anlamlı bir fark yoktu (p=0.18) ; kan verilmesi ve çıkışta yapılan ölçümlere göre Grup 2deki hastalarda bu değer anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p=0.04) (Tablo V).

Tablo V : Gruplara Göre Kan Gazı Değerleri

Hasta Takip Özellikleri	Grup 1 (Otolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	Grup 2 (Heterolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort±SD)	P değeri [*]
pH Takipleri			
Giriş	7.43 ± 0.09	7.45 ± 0.09	0.58
Otolog kan alımı sonrası	7.43 ± 0.11
Kan verilmesi sonrası	7.40 ± 0.11	7.38 ± 0.06	0.65
Çıkış	7.37 ± 0.09	7.37 ± 0.05	0.98
PaCO₂ Takipleri			
Giriş	32.83 ± 8.1	32.62 ± 9.6	0.94
Otolog kan alımı sonrası	32.44 ± 7.8
Kan verilmesi sonrası	35.78 ± 8.4	36.70 ± 9.7	0.78
Çıkış	36.68 ± 6.1	35.60 ± 7.6	0.67
PaO₂ Takipleri			
Giriş	146.13 ± 49.9	182.53 ± 74.9	0.12
Otolog kan alımı sonrası	146.93 ± 48.7
Kan verilmesi sonrası	137.73 ± 51.2	185.33 ± 77.0	0.05
Çıkış	116.73 ± 51.8	156.06 ± 87.8	0.14
%O₂Sat Takipleri			
Giriş	96.98 ± 3.3	98.44 ± 1.4	0,13
Otolog kan alımı sonrası	98.30 ± 1.7
Kan verilmesi sonrası	97.49 ± 2.1	98.78 ± 1.2	0.05
Çıkış	96.19 ± 2.	96.83 ± 3.2	0,56
HCO₃ Takipleri			
Giriş	25.06 ± 2.5	22.55 ± 2.9	0.01
Otolog kan alımı sonrası	23.49 ± 2.7
Kan verilmesi sonrası	26.40 ± 10.0	21.61 ± 2.8	0.08
Çıkış	23.39 ± 2.7	22.14 ± 5.4	0.43
BE Takipleri Giriş	0.70	-0.69	0.18
Otolog kan alımı sonrası	-0.34
Kan verilmesi sonrası	-0.61	-2.80	0.04
Çıkış	-0.56	-3.10	0.03

Ort±SD: Ortalama± standart sapma, T testi, p* < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Grup 1 ve Grup 2 de 0. günde alınan TNF α değerinin sadece birer hastalarında anlamlı olarak sırasıyla 23 ve 18 olmak üzere yüksek olduğu görüldü. Diğer hastaların hepsi 0. günde standart değerin altında olduğundan değerleri tabloda 0 olarak kabul edildi. Grup 1 ve Grup 2de hastalardan girişte 1. günde alınan TNF α değerinin ikişer hastalarında anlamlı olarak sırasıyla 20, 38 ve 25, 26 olmak üzere yüksek olduğu görüldü. Diğer hastaların hepsi 0. günde standart değerin altında olduğundan 0 olarak kabul edildi. Grup 1 hastaların 3. gününde alınan serum kanından elde edilen TNF α sonucuna göre 4 hastada standart değerin üzerinde değer saptanmış olup; Grup 2 hastalarda ise 6 hastada standartın üzerinde değer ölçülmüş olup her iki grup arasında ki kare testine göre anlamlı sonuç elde edilemediğinden Mann- Whitney U Testi yapıldı ve bu testede görede elde edilen sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.323$). Her iki grupta ilerleyen günlerde TNF α sonuçlarının standart değerin üzerine çıkan hasta sayısında artış olduğu gözlemlendi. Her iki grup TNF α yönünden 0., 1. ve 3. günler yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo VI, VII, VIII).

Tablo VI : Grup 1 Kan Transfüzyonları TNF α Sonuçları

Hastalar	0.gün TNF α sonuçları	1.gün TNF α sonuçları	3.gün TNF α sonuçları
1. Hasta	.00	.00	.00
2. Hasta	.00	20.00	.00
3. Hasta	.00	.00	.00
4. Hasta	.00	.00	.00
5. Hasta	.00	.00	.00
6. Hasta	.00	.00	.00
7. Hasta	.00	.00	.00
8. Hasta	.00	00	.00
9. Hasta	.00	.00	.00
10. Hasta	.00	38.00	16.00
11. Hasta	.00	.00	.00
12. Hasta	.00	.00	20.00
13. Hasta	23.00	.00	.00
14. Hasta	.00	.00	16.00
15. Hasta	.00	.00	34.00

Tablo VII : Grup 2 Kan Transfüzyonları TNF α Sonuçları.

Hastalar	0.gün TNF α sonuçları	1.gün TNF α sonuçları	3.gün TNF α sonuçları
1. Hasta	.00	.00	.00
2. Hasta	.00	.00	.00
3. Hasta	.00	.00	.00
4. Hasta	.00	.00	27.00
5. Hasta	.00	.00	.00
6. Hasta	.00	25.00	.00
7. Hasta	.00	.00	.00
8. Hasta	.00	.00	45.00
9. Hasta	.00	26.00	.00
10. Hasta	.00	.00	38.00
11. Hasta	.00	.00	19.00
12. Hasta	.00	.00	23.00
13. Hasta	.00	.00	16.00
14. Hasta	.00	.00	.00
15. Hasta	.00	.00	.00

Tablo VIII : Her iki grup TNF α , IL-6 ve C3a Takipleri

Hasta Takip Özellikleri	Grup 1 (Otolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort \pm SD)	Grup 2 (Heterolog Kan Transfüzyonu Yapılanlar) (Ort \pm SD)	P değeri
TNF α Takipleri			
0. Gün	1.53	1.20	0.86
1. Gün	3.86	3.40	0.89
3. Gün	5.73	11.20	0.27
IL-6 Takipleri			
0. Gün	17.7 \pm 30.5	11.1 \pm 12.2	0.44
1. Gün	96.4 \pm 132.7	83.9 \pm 41.8	0.73
3. Gün	62.8 \pm 39.5	119.2 \pm 129.6	0.11
C3a Takipleri			
0. Gün	2.54 \pm 0.97	3.86 \pm 2.52	0.06
1. Gün	2.20 \pm 0.72	2.49 \pm 0.69	0.27
3. Gün	2.64 \pm 0.78	2.70 \pm 0.91	0.83

Ort \pm SD: Ortalama \pm standart sapma, T testi, p* $<$ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grupta da hastalarda 0. gün IL 6 sonuçları yönünden 8'er hastada standart değer üzerinde sonuç elde edilmiş olup istatistiksel olarak her iki grupta anlamlı bir sonuç bulunmadı (p=0.444). Her iki grupta da hastalarda 1. gün IL 6 sonuçlarının 0. güne göre yükseldiği görülmüş olup buna rağmen her iki grup arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.730). Her iki grupta da hastalarda 3. gün IL 6 sonuçları yönünden istatistiksel olarak her iki grupta anlamlı bir sonuç bulunmadı (p=0.118) (Tablo VIII, IX, X) (Şekil I).

Tablo IX : Grup 1 IL 6 Sonuçları.

Hastalar	0.gün IL 6 sonuçları	1.gün IL 6 sonuçları	3.gün IL 6 sonuçları
1. Hasta	26.00	495.00	142.00
2. Hasta	35.00	245.00	138.00
3. Hasta	.00	135.00	44.00
4. Hasta	.00	215.00	58.00
5. Hasta	10.00	27.00	70.00
6. Hasta	.00	56.00	56.00
7. Hasta	.00	58.00	34.00
8. Hasta	59.00	62.00	23.00
9. Hasta	110.00	.00	123.00
10. Hasta	.00	54.00	52.00
11. Hasta	.00	15.00	41.00
12. Hasta	10.00	21.00	26.00
13. Hasta	8.00	.00	51.00
14. Hasta	.00	29.00	26.00
15. Hasta	8.00	35.00	59.00

Tablo X: Grup 2 IL 6 Sonuçları.

Hastalar	0.gün IL 6 sonuçları	1.gün IL 6 sonuçları	3.gün IL 6 sonuçları
1. Hasta	20.00	54.00	30.00
2. Hasta	25.00	33.00	251.00
3. Hasta	10.00	130.00	61.00
4. Hasta	11.00	110.00	46.00
5. Hasta	40.00	146.00	112.00
6. Hasta	9.00	127.00	130.00
7. Hasta	.00	108.00	59.00
8. Hasta	19.00	37.00	29.00
9. Hasta	.00	60.00	122.00
10. Hasta	.00	120.00	59.00
11. Hasta	.00	56.00	265.00
12. Hasta	9.00	135.00	500.00
13. Hasta	24.00	29.00	70.00
14. Hasta	.00	53.00	37.00
15. Hasta	.00	61.00	18.00

Her iki grupta da hastalarda 0. gün C3a sonuçları yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.068$). Her iki grupta hastalarda 1. gün C3a sonuçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p=0.279$). Her iki grupta hastalarda 3. gün C3a sonuçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı ($p=0.831$) (Tablo VIII, XI,XII) (Şekil I).

Tablo XI : Grup 1 C3a Sonuçları.

Hastalar	0.gün C3a sonuçları	1.gün C3a sonuçları	3.gün C3a sonuçları
1. Hasta	2.70	2.80	2.90
2. Hasta	2.90	2.90	2.50
3. Hasta	2.80	2.50	2.00
4. Hasta	1.90	1.00	2.70
5. Hasta	2.10	2.80	1.20
6. Hasta	2.50	1.50	2.90
7. Hasta	2.90	2.00	3.00
8. Hasta	2.00	2.40	3.50
9. Hasta	3.50	2.90	3.30
10. Hasta	2.30	1.30	2.90
11. Hasta	5.00	2.80	4.00
12. Hasta	1.10	3.00	1.40
13. Hasta	3.30	1.00	2.80
14. Hasta	2.00	2.50	2.90
15. Hasta	1.10	1.70	1.60

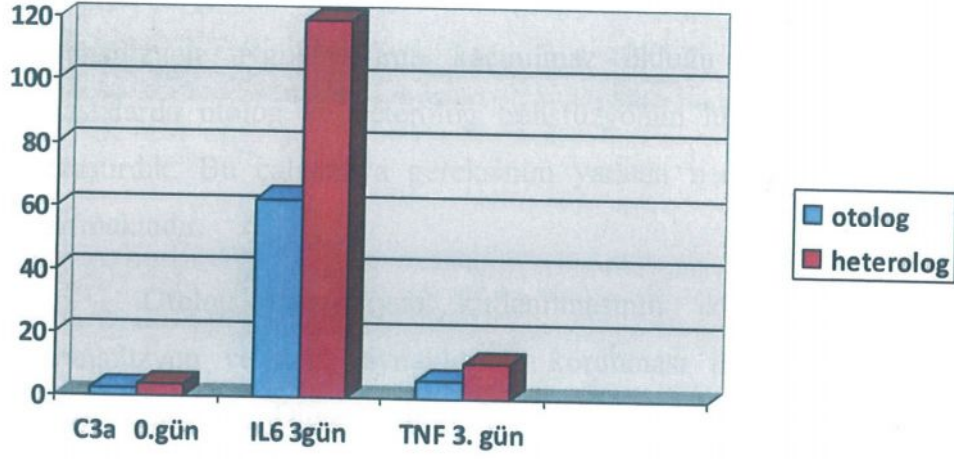
Tablo XII : Grup 2 C3a Sonuçları.

Hastalar	0.gün C3a sonuçları	1.gün C3a sonuçları	3.gün C3a sonuçları
1. Hasta	2.00	3.50	2.00
2. Hasta	9.80	1.50	2.50
3. Hasta	2.90	2.40	1.30
4. Hasta	3.20	2.10	3.30
5. Hasta	2.30	1.60	3.30
6. Hasta	2.80	1.80	2.80
7. Hasta	4.00	1.20	2.80
8. Hasta	1.90	2.80	1.50
9. Hasta	10.00	3.00	5.20
10. Hasta	2.90	2.90	2.40
11. Hasta	3.50	3.30	3.00
12. Hasta	2.60	2.80	2.00
13. Hasta	3.60	3.00	2.90
14. Hasta	2.90	2,70	2.80
15. Hasta	3.60	2.80	2.80

Her iki grupta da IL- 6 ve TNF- α düzeyleri 3. günde istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yaklaşık iki kat ölçülmüştür. IL- 6 ve TNF- α düzeyleri yönünden heterolog transfüzyon, otolog transfüzyon ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da, heterolog grupta sayısal artışın daha fazla olduğu görülmüştür. Grup 2’de Grup1’e göre C3a yönünden 0. günde daha

yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (Şekil 1).

Şekil 1: Grup1 ve Grup 2, 0. gün C3a, 3. gün TNF α ve IL-6 değerleri



V . TARTIŞMA

Otolog kan transfüzyonları yeni bir konu değildir. Dökülen kanın yeniden infüzyonu 1818'den beri uygulanmaktadır ve otolog kanın preoperatif donasyonu ilk kan bankasının kurulduğu 1930'larda savunulmuştur (107,108). Bununla birlikte, son 20 yılda otolog transfüzyon kullanımında belirgin bir artış gözlemiştir. Açık kalp ameliyatı ve organ nakli gibi kompleks operatif prosedürler homolog transfüzyon için alternatiflerin araştırılmasını teşvik etmekte ve teknolojik ilerlemeler kan kurtarılması için güvenli ve kullanımı kolay aygıtların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bununla birlikte, otolog transfüzyon programlarının gelişimi için önemli uyarılar transfüzyonla geçen hastalıkların endişesini göstermektedir. Bizde günümüzde gelişen monitörizasyon takibi ile transfüzyon uygulamasının kaçınılmaz olduğu ortopedik protez uygulanan hastalarda otolog ve heterolog transfüzyonun humoral immün yanıtı etkisini araştırdık. Bu çalışmaya gereksinim yaratan nedenler birden çok ve giderek artmaktadır.

Otolog transfüzyon kullanılmasının iki önemli nedeni allojeneik transfüzyon ve kan kaynaklarının korunması ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınılmasıdır. Duyarlı insanlar hemen hemen tüm hastaların ihtiyacını karşılayacak kadar yeterli kan bağışında bulunmaktadır. Bununla birlikte, popülasyon artışları dikkate alındığında kan birikim oranları azalmaktadır. Ek olarak, toplanmış kanın yaklaşık %5'i yapılan laboratuvar testlerinde belirlenen viral hastalıklardan dolayı yok edilmektedir (109).

Kanın sağlanması, sıkı donör tarama kriterleri ve test metotlarından dolayı daha güvenlidir. Bununla birlikte, transfüzyonla geçen hastalık korkusu oldukça gerçekçidir. Sayısal olarak, hepatit en yüksek riske sahiptir. Hastaların perspektifi açısından edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) en önemli olanıdır. 1980'den önce gerçekleştirilen çalışmalar, Amerikalıların %7 ila %12'sinin şuan hepatit C (HCV) olarak adlandırılan non-A, non-B hepatiti (NANBH) geliştiren kan bileşeni aldığını göstermiştir (110). 1980'lerde surrogate testinin ve 1990'larda anti-HCV testinin ortaya çıkışı, post-transfüzyon hepatit C'nin oluşma sıklığını yaklaşık olarak 1:3300 oranında azaltmıştır (111). Enfeksiyon oranı,

homolog kan transfüzyonu uygulanmış hastalardan elde edilen HCV-pozitif kanın oranının belirlenmesiyle tahmin edilmektedir. Hepatit B oranı 200.000'de 1 olarak tahmin edilmektedir (112).

İlk transfüzyon ilişkili AIDS durumu 1982 yılında teşhis ve rapor edilmiş ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) için antikor testi 1985 yılında ortaya çıkmıştır (113). Transfüzyon ile HIV'in alıcı kanına geçme riski 1:60.000 ile 1:225.000 arasında bulunmuştur (112,114). İnsan T-limfotropik virüs tip I ve II (HTLV-I/II)'in alıcı kanına geçiş oranı 1:60.000 olarak tahmin edilmektedir (113). Güncel testler HTLV-1 ve HTLV-II arasında ayırım yapamamaktadır. Herhangi bir hastalığın HTLV-II ile ilişkili olup olmadığı kesin olmamasına karşın dejeneratif nörolojik bir hastalık, tropikal spastik paraparezi (TSP) veya HTLV-I ilişkili miyelopati HTLV-1 ile ilişkilidir (115). Önemli coğrafik varyasyon olmasına rağmen babesioz, Chagas hastalığı ve sıtma gibi hastalıkların geçiş oranı Birleşik Devletlerde yaklaşık bir milyonda bir olarak tahmin edilmektedir (112).

Allojenik transfüzyonun immüno baskılayıcı etkilerinden kaçınılması otolog transfüzyonun önemli bir faydası olabilmektedir. Artan bir kanıt, allojeneik transfüzyonun solid tümörün artan yeniden oluşma oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (116). Transfüzyon ve azalmış hastalık-serbest hayatta kalmanın ilişkilendirilmesi tümör evresi ve boyutundan, cerrahi prosedürün süresinden ve hasta demografiklerinden bağımsızdır. Allojeneik transfüzyon için sekonder immün baskılanma artan postoperatif enfeksiyon riski olarak ortaya çıkmaktadır (117,118). Travma hastalarda enfeksiyon için olasılık oranları, 1 ila 4 ünite veya 4'den daha fazla kan uygulandığında sırasıyla 1.6 ila 6.4 olarak rapor edilmiştir (118). Postoperatif enfeksiyonda 4 katlık bir artış, sadece otolog kan almış ve transfüze olmamış hastalarla mukayese edildiğinde allojeneik kan almış omurga cerrahisine maruz kalan hastalarda rapor edilmiştir (117) . Transfüzyonun immüno baskılayıcı etkilerinden sorumlu kesin mekanizma açık değildir.

Otolog transfüzyonun ilave yararları, alloimmünizasyonun, nonallerjik lerjik ve alerjik reaksiyonlar ile akut ve gecikmiş hemolitik reaksiyonların elemine edilmesini içermektedir. Ölümcül transfüzyon reaksiyonlarının oranı, bir milyon

kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonu başına sadece 1.5 olmasına rağmen transfüzyon hatalarının oranı 1:12.000'e yakındır. Hataların yaklaşık %50'si, transfüzyondan önce hastanın doğru teşhisindeki hatalardan kaynaklanmaktadır (119).

Nadir kan fenotipli hastalar otolog transfüzyondan yararlanabilirler, çünkü uygun allojeneik kan elde edilemeyebilir. Kan kaybının oldukça hızlı olduğu bazı durumlarda, yeterli kan hacminin sağlanması için intraoperatif olarak kurtarılan kan kullanılmaktadır. Akut normovolemik hemodilüsyonlu preoperatif flebotomi, transfüzyon için taze tam kanın kullanışlı bir kaynağıdır (119).

Anestezi uzmanlarının alanına giren bir otolog transfüzyon tekniği olarak akut normovolemik hemodilüsyon en az ilgiyi almıştır. Çok az sayıda makale 1970'in ilk yıllarında ortaya çıkmıştır, fakat birkaç sene önce teknik birçok anestezi uzmanı tarafından bilinmekteydi ve şu anda çok az sayıda kullanılmaktadır. Diğer taraftan, preoperatif kan donasyonu son 10 yılda çarpıcı biçimde artmış ve şuan toplam kan kaynaklarının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (109).

Otolog transfüzyonda anestezi uzmanının rolü halen geliştirilmektedir. Bazı kurumlarda anestezi uzmanları intraoperatif kan kurtarma programından sorumludur. Anestezi grup üyelerinin, predonasyon sırasında yüksek riske sahip hastaları belirlediği birkaç hastane bulunmaktadır. Hemodilüsyon yeteri kadar kullanılmamasına karşın bazı anestezi uzmanları tarafından kullanılmaktadır. Cerrahların, anestezi uzmanlarının ve transfüzyon tıbbi uzmanlarının amacı, allojeneik transfüzyon gereksinimlerinin azaltılması için kapsamlı kan koruma programının hazırlanmasıdır (120).

Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) terimi, anestezi indüksiyonundan hemen önce veya hemen sonra hastadan kanın uzaklaştırılması ve asanguinous sıvı ile yer değiştirilmesi ile ilgilidir. Akut preoperatif sınırlanmış normovolemik hemodilüsyon, hematokrit yaklaşık %28'e düştüğü zaman uygulanmaktadır (121). Akut aşırı hemodilüsyon, hematokrit seviyelerinin %20'nin altına düşmesini göstermektedir (122). Bizim normovolemik hemodilüsyon uygulamamızda 1 e 1 kolloid ile volüm replasmanı sağlanmış ve

hematokrit düzeyi %33.0-33.8 kadar düşmüş, aşırı hemodilüsyondan gelişmemiştir.

ANH ile potansiyel hastalık geçişi, transfüzyon reaksiyonları ve immüno düzenleyici etkilerden kaçınılmaktadır. Bu teknik, transfüzyon için taze tam otolog kan kaynağı sağlamaktadır. Predonated otolog ünitelerden farklı olarak ANH sırasında çekilen kan depolama lezyonu ile ilişkili biyokimyasal değişimlere maruz kalmamaktadır. ANH sırasında uzaklaştırılan kan oda sıcaklığında tutulduğu için trombosit fonksiyonu korunmakta ve soğutulmuş kanın transfüzyonu ile ilişkili hipotermiden kaçınılmaktadır. Hatta kırmızı kan hücresi kaybı hematokrit düşürüldüğü zaman azaltılmaktadır. %45 hematokritli ve 1 L kan kaybeden bir hasta 450 mL kırmızı kan hücresi kaybetmektedir. ANH'ın başka bir avantajı, azalan viskozite ile ilişkili doku perfüzyonundaki potansiyel iyileştirmedir. Programlama zorlukları, acil veya gelişen durumlarda kan kurtarılmasının kullanımını engelleyebilmektedir. Predonasyona göre ANH ile 2 ila 4 ünite kanın elde edilmesi daha basit ve ucuzdur. Sistemik hastalığa sahip hastalar, preoperatif kan bağıışı için uygun bir aday olamayabilir, fakat ameliyathanede yoğun olarak gözlenirken ANH'a güvenli olarak maruz kalabilmektedir (123).

Aşırı derecede olumlu sonuçlar, çocuklarda ve ergenlerde omurga cerrahisi sırasında teknik kullanıldığı zaman rapor edilmiştir (122,124,125). Allojeneik bileşenlere gereksinimdeki azalma, hepatik rezeksiyonlara sahip hemodilüte hastalar historik kontrollere mukayese edildiği zaman gözlenmiştir (126). Allojeneik transfüzyon gereksinimlerindeki önemli azalma, radikal kistektomi veya kolon rezeksiyonlu hemodilüte hastalar retrospektif kontrollerle mukayese edildiği zaman gözlenmiştir (127,128). Aynı anestetik maddenin kullanıldığı ve aynı cerrah tarafından gerçekleştirmiş standardize edilmiş radikal retropubik prostatektomiye sahip 50 hastadan oluşan kontrollü bir çalışma, allojeneik transfüzyona olan gereksinimdeki azalmada ANH'ın preoperatif otolog kan donasyonu kadar etkili olduğunu göstermiştir (129). Ness ve çalışma arkadaşları, bu çalışmanın sonuçlarının kan kaybının 1000 mL veya daha fazla olduğu herhangi bir elektif cerrahi prosedür için uygulanabileceği sonucuna varmıştır (129).

Tam kanın çekilmesi ve yerine hücresel olmayan sıvının konulması arterial oksijen içeriğinde (PaO₂) azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte, oksijen iletilmesi genellikle etkilenmemektedir. Birkaç mekanizma, hemoglobindeki bir akut azalmanın fizyolojik telafisi olarak ortaya çıkmaktadır. En önemlisi kardiyak outputtaki artıştır. Bizim olgularımızda en düşük PaO₂ 116.73 ± 51.8 olup oksijenizasyon korunmuştur.

ANH ile görülen artan kardiyak outputa katkıda bulunan primer faktör azalan viskozitedir. Kardiyak outputtaki artış ve viskozitedeki azalma arasında direkt bir ilişki bulunmaktadır. Azalmış kırmızı kan hücresi kütesinden kaynaklanan azalmış viskozite ve daha düşük plazma protein konsantrasyonu azalmış önyükleme ile sonuçlanmaktadır. Keza önyüklemeyi arttıran venöz geri dönüşümde orantılı bir artış bulunmaktadır. Bu durum hem kalp atışı hacminde hem de kardiyak outputta artışa katkıda bulunmaktadır. Ek olarak, seyreltik kanın aortik vücut reseptörlerini stimule ettiği ve bu durumun α -adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile sonuçlandığı ve daha sonrasında kalp atım hacmini arttırdığı ileri sürülmektedir (130). Ortalama arterial basınç, hematokrit %15 kadar düşük olduğu zaman bile genellikle değişmemektedir.

Hemodilüsyon, intraoperatif olarak 2 üniteden daha fazla kan kaybettiği düşünülen ve yeterli hematokrite sahip herhangi bir hastada dikkate alınmış olmalıdır. Bazı anestezi uzmanları sağlıklı yetişkinler için tekniğin kullanımını sınırlamasına karşın hemodilüsyon küçük çocuklarda ve ergenlerde kullanılmaktadır (128,131-134). Operatif prosedürler genel ve vasküler cerrahiyi, toplam kalça protezini ve omurga füzyonlarını içermektedir (53,54,56,57,63,65,68,71,82, 122,124,126-128,135-138).

Anemi, hemodilüsyon için önemli bir kontrendikasyondur. Her bir uzaklaştırılan kan ünitesi için hemoglobin yaklaşık olarak 1 g/dl azaldığı için hemoglobin seviyesi 11 g/dl'den daha düşük olduğu zaman tekniğin kullanımı genellikle uygun olmamaktadır. Azalan renal fonksiyon nispi bir kontrendikasyondur, çünkü seyreltici sıvıların salgılanması zarar görmüş olabilmektedir. Kardiyak olmayan cerrahi müdahaleye sahip ve önemli koroner arter hastalıklı bireyler uygun aday değildir, çünkü kardiyak outputtaki artış ne

olası ne de arzu edilen bir durumdur. Bununla birlikte, teknik kardiyak cerrahisi sırasında kullanılabilir, çünkü pompa akışı hacim değişikliklerin dengelenmesi için değişebilir. Serebral perfüzyona ve oksijenlenmeye zarar veren pulmoner hastalıkla uyuşan ciddi karotis arter hastalığı ANH için bir kontrendikasyondur. Eğer hepatik fonksiyon kaybı koagülasyon faktörlerinin düşük seviyeleri ile ilişkili ise ANH faktör seviyelerini hemostazi için gerekli seviyenin altına düşürebilmektedir (138). Bizde preoperatif değerlendirmede bu ek hastalıkların eliminasyonunu sağladık.

Seri Hct belirlemeleri kan uzaklaştırılması sırasında ve cerrahi prosedürün başında sonuna kadar ara ara gerçekleştirilmelidir (139). Kristalloid veya kolloid ya da her ikisi kan çekildiğinde infüze edilmektedir. Kristalloid kullanıldığı zaman miktar uzaklaştırılan kanın yaklaşık üç katı olmalıdır, çünkü kristalloidin çoğu intravasküler kompartımanın dışına hareket etmektedir. Kolloidler, intravasküler alıkoymanın primer avantajına sahiptir. Bu nedenle, uygulanan miktar çekilen kanın miktarına yaklaşık olarak eşit olmaktadır. Dekstran, albumin ve hidroksietil nişastayı karşılaştırılan hemodinamik çalışmalar seyrelticiler arasında önemli bir farklılığın olmadığını göstermiştir. Laktatlı Ringer solüsyonu gibi kristalloid solüsyonlarının avantajı, eğer kanın reinfüzyonundan önce bir diüretik uygulanmışsa aşırı sıvı kolaylıkla vücuttan atılabilmektedir (121).

Kateter, kanın uzaklaştırılması için merkezi veya geniş periferik ven veya arter içerisine sokulmaktadır. Kan, genellikle sitrat-fosfat-dekstroz gibi antikoagülant içeren standart kan torbalarında toplanmaktadır. Ölçek, uygun miktarda antikoagülantlı kanın toplanmasını sağlamak için kan torbalarının tartılması için kullanılmaktadır. Eğer kan uzaklaştırılması için arter kullanılmışsa kan basıncı sisteme eklenen bir vana vasıtasıyla aralıklı olarak dengelenmektedir (121).

Gösterilen gereksinimler hastanın fiziksel durumuna, operatif prosedüre ve tahmini kan kaybına bağlıdır. Sürekli kan basıncı görüntülemeye olduğu gibi arterial kateter, oksijenlenme ve asit-baz durumun belirlenmesi için kan elde edilmesini sağlamaktadır. Merkezi venöz veya pulmoner arter kateterin yerleştirilmesi, intravasküler hacim yenilenmesi ve miyokardiyal distansiyonun

engellenmesi için gösterilebilmektedir. Nabız oksimetre, oksijen saturasyonu ile ilgili sürekli bilgi sağlamaktadır. Üriner kateterin sokulması hemen hemen zorunludur, çünkü ürin output intravasküler hacim durumu için bir kılavuz olarak hizmet etmektedir(121). Kateterin kullanımı, kristalloid kullanıldığı zaman geniş hacimde sıvılar alındığı ve vücuttan atıldığından dolayı özellikle önemlidir. Çalışmamızın takibinde major izlemlerimizin içinde idrar out putu olmuştur. Sıvı replasmamınının altın monitörizasyonun idrara out put takibidir.

Her bir kan ünitesi hasta adı, hastane numarası ve kan çekilme zamanı ile etiketlenmiş olmalıdır. Hatta üniteler sıralı olarak numaralandırılmalıdır. Kan aynı ameliyathanede saklanmakta ve maksimum trombosit fonksiyonunun korunması için oda sıcaklığında tutulmaktadır. Eğer reinfüzyondan önce 8 saatten fazla süre geçmişse kanın soğutulması gerekmektedir. Soğutulmuş üniteler 24 saat içinde reinfüze edilmeli veya atılmalıdır (123).

Kan, önemli kan kaybı durdurulduktan sonra veya daha çabuk reinfüze edilmektedir. Üniteler, toplama işlemine ters şekilde reinfüze edilmektedir, dolayısıyla en yüksek Hct ve pıhtılaşma faktörlerinin çoğuna sahip ilk ünite en son olarak uygulanmaktadır. Kan kaybının tahmin edilmesi ve seri Hct belirlenmeleri transfüzyon tedavi kılavuzu olarak kullanılmaktadır ve bizde çalışmamızda kan kaybı hesaplanırken paralel olarak Hct ölçümü yaptık (121).

Minimum güvenli Hct, azalan arterial oksijen içeriği için hastaların telafi edebilme yeteneğine bağlıdır. Doku oksijenlenmesi, Hct %20 olduğunda yeterli oksijen konsantrasyonu uygulandığı ve normovolemi sürdürüldüğü sürece birçok hastada korunmaktadır. Bununla birlikte, küçük bir hata payı bulunmaktadır(140,141). Arterial oksijen içeriği azaldığı ve kardiyak output arttığı için oksijenlenmenin engellenmesi veya ani önemli kan kaybı doku perfüzyonunu tehlikeye atabilmektedir.

Miyokardiyal iskemi ve serebral hipoksi, hemodilüsyonun başlıca potansiyel komplikasyonlardır. Arttırılmış kardiyak output miyokardiyal oksijen tüketimini arttırırken miyokardiyumu besleyen kanın oksijen içeriği düşmektedir. Taşikardi ve hipovolemiden kaynaklanan azalmış kardiyak output, miyokardiyal oksijen besleme-istek ilişkilerini bozabilmektedir. Taşikardinin meydana gelmesi

hipovoleminin bir indikasyonu olarak dikkate alınmalı ve hemen iyileştirilmelidir (141). Bu açıdan çalışmamızda invaziv monitörizasyon ile hipotansiyondan kaçınılarak taşikardik yanıt önlenmiştir.

Hayvan çalışmaları, normovolemi sürdürüldüğü sürece %5 ila %10'dan daha düşük Hct'ye kadar serebral fonksiyonun etkilenmediği gösterirken düşük Hct değerlerine sahip hastalarda yapılan klinik deneyler sınırlanmıştır. Serebral kan akışını azaltan hiperventilasyondan kaçınılmalıdır (142,143). Biz de çalışmamızda kan gazı takibi ile bu olası komplikasyondan kaçınılmıştır.

Koagülopati, pıhtılaşma faktörlerinin seyreltilmesi ile ilgilidir ve artan kılcıl damar kan akışı hemodilüsyonun potansiyel komplikasyonları olduğundan kanamayı arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda otolog kan verilen hastalarda kanama miktarının az olması banka kanına göre taze kanda trombosit sayı ve fonksiyonunun korunmuş olduğuna kanısındayız. Bununla birlikte, denemeler klinik problemlere nazaran teorik problemlerin mevcut olduğunu ileri sürmektedir. Periferik ödem yaygın olmasına karşın pulmoner ödem ANH tam anlamıyla gerçekleştirilirse meydana gelmemektedir (144). Çalışmamız kapsamındaki hiçbir olguda periferik, pulmoner ödem dahil klinik problem gelişmemiştir.

Kanın yabancı bir yüzey ile teması sistemik inflamatuvar yanıtı yol açan temel nedenlerdendir. Transfüzyon sırasında gelişecek reaksiyonda kompleman C3 alternatif kompleman aktivasyonunun başlangıcını oluşturacaktır. Tüm vücutta oluşan yaygın inflamatuvar reaksiyonda alternatif kompleman aktivasyonu önemlidir. Proinflamatuvar sitokinler olan TNF α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 inflamatuvar durumlarda koordinasyon ve stimülasyonda bir rol oynar. Koagülasyon/fibrinolitik kaskat ve inflamatuvar cevapla ilişkili proinflamatuvar sitokinler birbiri ardına artarak etki gösterir (97). Sitokinlerden TNF α , IL-6 ve IL-8 ve alternatif yoldaki aktive kompleman faktör C5a ve klasik yoldan C3d salınır. İnflamatuvar, infeksiyöz ve otoimmün bir hastalıkta serum IL-6 yükselmesi, TNF- α veya IL-1 β yükselmesinden daha tutarlıdır. Serum IL-6 seviyesi, yaralanmanın şiddetini yansıtır, bütün sitokinler arasında ve kısmen sepsiste en güvenilir prognostik göstergedir (97). Sitokinler travma ve

infeksiyonla başlatılan akut inflamatuvar ve immün cevapta merkezi bir rol oynarlar. Pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, IL- 6 ve TNF- α) ve anti-inflamatuvar sitokinler (IL-4 ve IL-10) yaranın sınırlandırılmasında, infeksiyonun yayılmasında ve doku tamirinde sistemik ve lokal etkilere sahiptir (104).

Helmy ve ark. anestezi ve cerrahinin plazma sitokin üretimine etkilerini araştırmışlar ve bu çalışmada hücrel immünitenin büyük cerrahi müdahale geçiren hastalarda 3-10 gün kadar deprese olduğu görülmüştür(104). Biz de çalışmamızda anestezi ve cerrahinin plazma sitokin üretimine etkilerini en aza indirmek amacıyla tek tip cerrahi ve anestezi uygulanmasını sağladık.

Hogevold ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmada, total kalça cerrahisinde genel anestezi ile bölgesel (spinal/epidural) anesteziyi karşılaştırmışlardır. Her iki grupta 6 olgunun bulunduğu çalışmada biyokimyasal olarak kortizol, IL-1 β , IL- 6 ve TNF- α 'yı değerlendirmeye almışlardır. Genel anestezi ve bölgesel anestezi uygulanan hastalar arasında plazma TNF- α ve IL-6 seviyesi yavaşça artış göstermiştir. Bölgesel anestezi grubu ile genel anestezi grubu birbirine kıyaslanmış IL-6 pik değerleriyle kortizol pik değerleri arasında ters bir korelasyon olduğu görülmüştür (145).

Bizim kan transfüzyonu sonrasında humoral immün yanıtı değerlendirme amaçla yaptığımız çalışmamızda; her iki grupta da IL- 6 ve TNF- α düzeyleri 3. günde istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yaklaşık iki kat ölçülmüştür. TNF- α ve IL- 6 nın 3. günde iki katı yükselmesi güçlü inflamatuvar yanıtın prognostik göstergesi olduğu düşünüldü. Heterolog transfüzyon, otolog transfüzyon ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da, heterolog grupta sayısal artışın daha fazla olmasının güçlü sistemik inflamatuvar yanıtın dolaylı olduğu düşünüldü.

Yapılan çalışmamızda inflamatuvar yanıtta istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemesinin nedenleri olarak Grup 1de, Grup 2ye göre istatistiksel olarak kan transfüzyonlarının daha fazla verilmiş olması, ameliyat sürelerinin denetlenememesi, Grup1de Grup 2ye göre istatistiksel olarak daha fazla kolloid; Grup 2de Grup 1e göre kristaloidin istatistiksel olarak daha fazla verilmesi ve hasta sayısının az olması düşünüldü.

VI. SONUÇ

Heterolog transfüzyon erken dönemde güçlü inflamatuvar etki yaratmaktadır.

Akut normovolemik hemodilüsyonda eritrositler, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler korunarak hastaya geri verilmektedir. Akut normovolemik hemodilüsyonda sirkülatuar sistemdeki eritrositler dilüe edildiği için operasyonda esnasında daha az kan elemanı kaybı olmaktadır. Akut normovolemik hemodilüsyonda doku perfüzyonu ve dokuya oksijen sunumu korunmaktadır. Akut normovolemik hemodilüsyonda maliyet düşüktür, uygulama kolaydır.

Depolanmış kandaki biyokimyasal değişiklikler akut normovolemik hemodilüsyonda gözlenmez.

Akut normovolemik hemodilüsyonda transfüzyona bağlı hastalıkların geçişi, hemolitik, allerjik reaksiyonlara gelişmez.

Heterolog transfüzyonun geç dönem etkileri araştırılmalıdır

Akut normovolemik hemodilüsyonda heterolog kan transfüzyon oranında azalma olur.

Kan transfüzyonlarının immün yanıtı etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığımız bu çalışmamızda; her iki grupta IL-6 ve TNF- α düzeyleri 3. günde T testine göre anlamlı olmamasına rağmen yaklaşık iki katı ölçülmüştür.

VII. ÖZET

Kan transfüzyonunun enfeksiyöz hastalıkların nakli (HIV, Hepatit B,C gibi), immünsüpresyon, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyon reaksiyonları, graft-versus-host reaksiyonları ve henüz bilinmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Allojenik transfüzyondan hem bu istenmeyen etkilerinin, hem de kaynakların kısıtlı olması nedeniyle kaçınılmak istenmesi sonuçta alternatif yöntem arayışına neden olmuştur. Preoperatif otolog donasyon, perioperatif cell-salvage teknikleri, kontrollü hipotansiyon, farmakolojik uygulamalar geliştirilmiştir. Akut Normovolemik Hemodilüsyon (ANH) bu tekniklerden biri olup anesteziyologlarca uygulanmaktadır.

Kan transfüzyonlarının kaçılmaz olduğu total kalça ve diz operasyonlarında intraoratif kan transfüzyonlarına bağlı istenmeyen reaksiyonların ve komplikasyonların önlenmesi amacı ile otolog kan transfüzyonları ağırlık kazanmaktadır.

Çalışmamızda genel anestezi altında total kalça ve diz protezi uygulanan hastalarda intraoperatif otolog ve heterolog kan transfüzyonlarının humoral immün yanıtta etkilerini; operasyon başlamadan önce; operasyon sonunda ve postoperatif 3. günde TNF α , IL6 ve C3a değerleri ile saptamayı amaçladık.

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıbbi Etik Kurulu onayı ile sözel ve yazılı olarak bilgilendirilip onayları alınan, ASA I-II grubunda, 20-70 yaş arası, total kalça ve diz protezi uygulanacak 30 hasta çalışmaya alındı. Aktif enfeksiyonu, belirgin aort stenozu, angina, koroner arter hastalığı, kalp hastalığı, diabetes mellitusu, renal hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, epilepsili veya daha önce kan transfüzyonu uygulananlar ve gebeler çalışmaya alınmadı.

Hastalar basit randomizasyonla otolog kan transfüzyonu yapılacak hastalar (Grup 1) ve heterolog kan transfüzyonu yapılacak hastalar (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Otolog kan transfüzyonu yapılacak Grup 1'deki hastalara akut normovolemik hemodilüsyon yöntemi uygulandı. Grup 1'de anestezi indüksiyonundan hemen sonra hastanın bir kolundan kan torbalarına kan alındı, aynı anda diğer koldan alınan kana eşit volumde (1:1) kolloid solüsyonları verildi.

Hastanın izleyen sıvı protokolünde kan kayıplarına ve kan gazı sonuçlarına göre kristaloid, kolloid sıvılar ve otolog / heterolog kanları verildi. Kan kayıpları aspirasyon ünitesi, spançlar ve ameliyat bölgesi gözlenerek hesaplandı. Hastalar operasyondan sonrada komplikasyon yönünden taburcu edilinceye kadar takip edildi.

Tüm olgulardan operasyon başlamadan önce, operasyon sonunda ve postoperatif 3. günde alınan kan örneklerinde C3a, IL-6 ve TNF-a seviyelerinin ölçüldü. İstatistiksel analiz SPSS for Windows 11.5 kullanılarak demografik verilerde tanımlayıcı test; verilerin dağılımı ve homojenitesi eğerlendirmede Ki kare, İndependent Simple T, Pariet Simple T testleri; gruplar arası anestezi, hemodinamik skorlarında normal dağılıma uygun verilerde T-testi, diğerlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Yüzdeler karşılaştırılırken Ki-kare ve Fishers Exact test kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Gruplar arasında demografik, hemodinamik ve hemogram, kan gazı parametreleri arasında farklılık saptanmadı. Transfüzyon sonrası heterolog grupta 0. günde ölçülen C3 düzeyi; 1. ve 3. günlerde TNF α , IL-6 düzeyleri yaklaşık iki kat ölçülmüştür. Çalışmada heterolog kan transfüzyonu oranında azalma saptanmış; otolog grupta eritrositler, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler korunarak hastaya geri verilmiştir. Ayrıca sirkülatuar sistemdeki eritrositler dilüe edildiği için operasyonda esnasında daha az kan elemanı kaybı olmuştur; doku perfüzyonunu ve dokuya oksijen sunumu korunmuştur. Depolanmış kandaki biyokimyasal değişiklikler akut normovolemik hemodilüsyonda gözlenmemiştir, ayrıca transfüzyona bağlı hastalıkların geçişi, hemolitik, allerjik reaksiyonlar gelişmemiştir.

Kan transfüzyonu sonrasında humoral immün yanıtı değerlendirmek amacı ile yaptığımız çalışmamızda; yüksek C3 ile kompleman aktivasyonu 0.gün belirginken; TNF α , IL-6 nin 3. günde iki kat yükselmesi güçlü inflamatuvar yanıtın prognostik göstergesi olmuştur. Bu da heterolog transfüzyonun otolog ile karşılaştırıldığında güçlü sistemik inflamatuvar etki oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Otolog kan transfüzyonu; hemodilüsyon

VIII. SUMMARY

Blood transfusion has led to transmission of infectious diseases (i.e. HIV, hepatitis B and C), immunosuppression, acute lung injury associated with transfusion, transfusion reactions, graft-versus-host reactions and some repercussions which are still unclear. Avoidance of allogeneic transfusion due to both its unexpected effects and restricted sources has led to seeking alternative methods. Preoperative autologous donation, perioperative cell-salvage techniques, controlled hypotension and pharmacologic applications have been developed. Among these techniques Acute Normovolemic Hemodilution (ANH) is employed by anesthesiologists.

In total hip and knee surgery in which blood transfusions are necessary, the autologous blood transfusion has been administered to prevent unexpected reactions and complications related to intraoperative blood transfusions.

In our study, it was aimed that the determination of effects of intraoperative autologous and heterologous blood transfusions on humoral immune response with values of TNF α , IL6 and C3a before surgery, end of surgery and in postoperative third day in patient subjected to hip and knee prosthesis.

In this research, 30 patients (their ages were between 20 and 70 and in ASA I-II group) which were subjected to hip and knee prosthesis and were verbally and nominally acquainted and approved with approval of Afyon Kocatepe University Medical Ethics Council were investigated. Patients with aortic stenosis, angina, coronary artery disease, heart disease, diabetes mellitus, renal dysfunction, uncontrolled hypertension, epilepsy or previously blood transfusion administered and pregnant were not investigated.

The patients were randomly separated to two groups as autologous blood transfusion (Group 1) and heterologous blood transfusion (Group 2). Acute normovolemic hemodilution method was applied to Group 1 patients which will receive autologous blood transfusion. Just after anesthesia induction in group 1, blood collected to bag from one arm of patient and colloid solutions in an equal

volume was added to blood collected from other arm at the same time.

Crystalloid, colloid liquids and autologous/heterologous bloods were administered to patients according to blood losses and blood gas results. Blood losses were calculated with observing of aspiration unit, sponge and surgery area. The patients were observed in point of complications until discharged from a hospital. C3a, IL-6 and TNF- α levels were measured before operation, end of operation and at postoperative third day in blood samples collected from all cases.

Using SPSS for Windows 11.5, descriptive test for demographic data, Chi Square, Independent Simple T and Paired Simple T tests for distribution of data and evaluation of homogeneity, T-test for data appropriate to normal distribution in anesthetic, hemodynamic scores and Mann Whitney U test for other data were analyzed. Chi Square and Fisher's Exact tests were used to compare percentages. Meaningfulness level was accepted as $P < 0.05$.

There were no differences between groups in point of blood gas parameters of demography, hemodynamic and hemogram. In this study, decrease in rate of heterologous blood transfusion was detected; red blood cells, coagulation factors and platelets reinfused in autologous group. Since the red blood cells were diluted in circulatory system, there was less loss in blood elements during surgery and tissue perfusion and oxygen supply to tissue were protected. Biochemical changes in stored blood were not observed in acute normovolemic hemodilution, moreover, transmission of transfusion related diseases, hemolytic and allergic reactions were not developed.

In this study to evaluate the humoral immune response after blood transfusion, complement activation with high C3 was marked at 0th day, while the two times increase of TNF α , IL-6 at 3th day was prognostic indicator of strong inflammatory response. It has shown that heterologous transfusion constituted strong systemic inflammatory effect compared to autologous transfusion.

Key Words: Autologous blood transfusion, hemodilution.

IX . KAYNAKLAR

1. Miller RD, Transfusion therapy. In: Miller RD, editor. Miller's Anesthesia. 6th edition. New York: Churchill Livingstone, 2005:1799-1830.
2. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apheresis Sci* 2004; 31: 55-66
3. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42 (8): 975-979.
4. Dunne JR, Malone D, Trac JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102: 237-244.
5. Wautier JL, Indications des transfusions de produits sanguins labiles. *Transfus Clin Biol* 2005; 12: 56-58.
6. Alter HJ, Percel R, Shih J et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321:1494-1504
7. Donahue JG, Munoz A, Ness PM et al The declining risk of post transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:369-77
8. Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection. *N Engl J Med* 1992; 327:419-27
9. Curran JW, Lawrence DL, Jaffe H et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med* 1984; 310:69-75
10. Nelson KE, Donahue JG, Munoz A et al. Transmission of retro-viruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery: a multicenter study of HIV-1 and HTLV I/II infections. *Ann Intern Med* 1992; 117:554-56
11. Centers for Disease Prevention and Control and the U.S.P.H.S. Working Group Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotrophic virus type I (HTLV-I) and Type II (HTLV-II). *Ann Intern Med* 1993; 118:448-53

12. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM., Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Trans Med Rev* 1990; 4:24-8
13. Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, Blumberg N. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spiral surgery. *Transfusion* 1992; 32:517-21
14. Edna T-H, Bjerkeset T. Association between blood transfusion and infection in injured patients. *J Trauma* 1992; 33:659-64
15. Elizabeth S Vanderlinde, Joanna M Heal, Neil Blumberg, Autologous transfusion, *BMJ* 2002; 324:772-775
16. Stehling L., Zauder H.L. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31:857-60
17. Jeffrey McCullough. Clinical Uses of Blood Components. In: *Transfusion Medicine*; Elsevier, Philadelphia. 2005; 251-307.
18. Martyn V, Farmer SL, Wren MN, Towler SC, Betta J, Shander A, Spence RK, Leahy MF. The theory and practice of bloodless surgery. *Transfus Apheresis Sci* 2002; 27: 29-43.
19. Heal JM, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. *Blood Rev* 2004; 18: 149-165.
20. Serious Hazards of Transfusion Steering Group. Annual report 1999-2000. Manchester: SHOT, 2001;
21. Fiona Regan, Clare Taylor, Blood transfusion medicine. *BMJ* 2002; 325:143-147
22. Moore GL, Peck CC, Sohmer PR et al, Some properties of blood stored in CPDA-1 solution. *Transfusion* 1981; 21:135-8
23. Valeri CR, Measurement of viable ADSOL-preserved human red cells. *N Engl J Med* 1985; 312:377-80
24. Vovric VA, Archer GT, Wisdom L et al, Thirty-five-day modified red cells and 7-day stored platelet concentrates from triple bags of identical PVC formation. *Vox Sang* 1985; 49:181-85

25. Telischi M, Hoiberg R, Rao KPP et al, The use of frozen, thawed erythrocytes in blood banking. *Am J Clin Pathol* 1977; 68:250-53.
26. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024
27. McConn R, Derrick JB. The respiratory function of blood: Transfusion and blood storage. *Anesthesiology* 1972; 36:119-21
28. Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson Jr GP. Fluid management & transfusion. In: Morgan Jr GE et al (eds). *Clinical Anesthesiology*, New York 2002; 260-1: 626-640.
29. Ambrusso DR. Hemolytic transfusion reactions. In Hillier CD, Silberstein LE, Ness PM, eds. *Blood Banking and Transfusion Medicine. Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone; 2003; 391-394.
30. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines. *Transfusion Medicine* 1999; 9:227-238.
31. Solanki D, McCurdy PR: Delayed hemolytic transfusion reactions. An of ten-
mis sedentity. *JAMA* 1978; 239(8): 729-31.
32. Çetin T: Kan ve kan ürünleri transfüzyonunda pratik noktalar. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya. 2002; 35-49.
33. Kuriyan M, Carson JL. Blood transfusion risks in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2004; 20: 237-253.
34. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine: Second of two parts blood conservation. *N Engl J Med* 1999; 340:525-33
35. Pineda AA, Taswell H.S. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of 4 cases and review of the literature. *Transfusion* 1975; 15:10
36. Seyfried H, Walewska I., Immune hemolytic transfusion reactions. *World J Surg* 1987; 11:25
37. Simmons ED: Transfusion therapy. In: *Current Critical Care Diagnosis and Treatment*. Eds. Bongart FS, Sue DY. Second Ed., Lange, 2002; 78-95.

38. Silliman CC, Boskhov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and prospective analysis of risk factors. *Blood* 2003; 101: 454-462.
39. Looney MR, Gropper MA, Mathay MA. Transfusion-related acute lung injury: A review. *Chest* 2004; 26: 249–258
40. Williamson LM, Lowe S, Love EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319: 16-19.
41. Voak D: Guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion Medicine* 1996; 6:261-271.
42. Vamvakkas EC. Blajchman MA: Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: factor fiction? *Blood*, 2001; 97:1180-1195.
43. Raghavan M, Marik PE: Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 2005; 127:295-307.
44. Rouger P: Transfusion induced immunomodulation: myth or reality? *Transfusion Sanguine et immunomodulation : Mythe ou Réalité? Transfusion Clinique et Biologique* 2004; 11: 115–116.
45. Goodnough LT, Sharon D, Marcus RE. The impact of preoperative autologous blood donation in surgical practice. *Vox Sang* 1990; 59: 65-69.
46. Goodnough LT, Saha P, Hirschler NV, Yomtovian R. Autologous blood donation in nonorthopaedic surgical procedures as a blood conservation strategy. *Vox Sang* 1992; 63: 96-101.
47. Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ. Preoperative autologous donation. Consensus conference on autologous transfusion. *Transfusion* 1996; 36: 633-639.
48. Lockwood CD Surgical treatment of Banti's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1917; 25:188-92

49. Allain JP, Akehurst RL, Hunter JM. Royal College of Physicians of Edinburgh. Autologous transfusion, 3 years on: what is new? What has happened?, *Transfusion*. 1999; 39(8):910-1
50. R&J Éditions Médicales, Network for the Advancement of Transfusion Alternatives. *Transfusion medicine and alternatives to blood transfusion*. Paris:, 2000.
51. Bull BS, Bull MH. The salvaged blood syndrome: a sequel to mechanochemical activation of platelets and leukocytes? *Blood Cells* 1990; 16: 5-20.
52. Miller RD, Autologous Transfusion. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 6th edition. New York: Churchill Livingstone, 2005; 51:1831-44
53. Owings DV, Kruskall MS, Thurer RL, Donovan LM. Autologous blood donations prior to elective cardiac surgery. Safety and effect on subsequent blood use. *JAMA* 1989; 262: 1963-68.
54. Laub GW, Dharan M, Riebman JB, et al. The impact of intraoperative autotransfusion on cardiac surgery. A prospective randomized double blind study. *Chest* 1993; 104:686-689.
55. Blumberg N, Heal JM. Transfusion immunomodulation. In: Anderson KC, Ness PM, eds. *Scientific basis of transfusion medicine*. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders, 2000; 427-443.
56. Healy JC, Frankforter SA, Graves BK, Reddy RL, Beck RB. Preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty cost effectiveness analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 465-470.
57. Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM. A cost analysis of autologous and allogeneic transfusions in hip-replacement surgery. *Am J Surg* 1996; 171: 324-330.
58. Martyn V, Farmer SL, Wren MN, Towler SC, Betta J, Shander A, Spence RK, Leahy MF. The theory and practice of bloodless surgery. *Transfus Apheresis Sci* 2002; 27: 29-43.

59. Bull BS, Bull MH. The salvaged blood syndrome: a sequel to mechanochemical activation of platelets and leukocytes? *Blood Cells* 1990; 16: 5-20.
60. Karger R, Kretschmer V. Modern concept of autologous haemotherapy. *Transfusion and Apheresis Science* 2005; 32: 185-196.
61. Goodnough LT. Autologous blood donation. *Critical Care* 2004; 8:49-52.
62. Fowler RA, Rizoli SB, Levin PD, Smith T. Blood conservation for critically ill patients. *Crit Care Med* 2004; 20:313-324.
63. Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, et al. Use of erythropoetin to increase the volume of autologous blood donated by orthopaedic patients. *Transfusion* 1993; 33: 55-60.
64. Sen N, Tulunay M. Akut kan kaybında tedavi yaklaşımları ve allojenik kan transfüzyonlarına alternatif yaklaşımlar. In:Özatamer O, Alkış N, Batislam Y, Küçük D (Eds). *Anesteziye güncel konular*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002; 463-489.
65. Hallet JW Jr, Popovsky M, Ilstrup D. Minimizing blood transfusions during abdominal aortic surgery: recent advantages in rapid autotransfusion. *J Vasc Surg* 1987; 5:601-606.
66. Laub GW, Dharan M, Riebman JB, et al. The impact of intraoperative autotransfusion on cardiac surgery. A prospective randomized double blind study. *Chest* 1993; 104:686-689.
67. Ray JM, Flynn JC, Bierman AH. Erythrocyte survival following intraoperative autotransfusion in spinal surgery: an invivo comparative study and 5 year up date. *Spine* 1986; 11: 879-882.
68. Elawad AA, Fredin H. Intraoperative autotransfusion in hip arthroplasty. A retrospective study of 241 cases with matched controls. *Acta Orthop Scand* 1992; 63: 369-372.
69. Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE Jr, Smith GJ, Krag DN, Schneider PD. Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. Is it safe?

Arch Surg 1993; 128: 206-211.

70. Miller GV, Ramsden CW, Primrose JN. Autologous transfusion: an alternative to trans fusion with banked blood during surgery for cancer. Br J Surg 1991; 78: 713-715.

71. Faris PM, Ritter MA, Keating EM, Valeri CR. Un washed filtered shed blood collected af ter knee and hip arthroplasties. A source of autologous red blood cells. J Bone Joint Surg 1991; 73-A:1169-1178.

72. Bayar MK. Yapay oksijen taşıyıcıları ve “cell saver”. Türk Anest Rean Der Dergisi 2003; 31:35-40

73. Woda R, Tetzlaff JE. Upper airway oedema following autologous blood transfusion from a wound drainage system. Can J Anaesth 1992; 39:290-292.

74. HM, Dlugos S, Fath JJ, Sorensen VJ, Obeid FN, Bivins BA. Coagulopathy and intraoperative blood salvage (IBS). J Trauma 1992; 32:646-652.

75. Gravlee GP, Hopkins MB, Yetter CR, Buss DH. Heparin content of washed red blood cells from the cardiopulmonary bypass circuit. Cardiothorac Vasc Anesth 1992; 6:140-142.

76. Rouge P, Fourquet D, Depoix-Joseph JP, Nguyen F, Barthelemy R. Heparin removal in three intraoperative blood savers in cardiac surgery. Appl Cardiopul Pathophysiol 1993; 5:4-8.

77. Clements DH, Sculco TP, Burke SW, Mayer K, Levine DB. Salvage and reinfusion of postoperative sanguineous wound drainage. A preliminary report. J Bone Joint Surg 1992; 74-A:646-651.

78. Ateş Y. Otolog kan transfüzyonu, izovolemik hemodilüsyon, kobtrollü hipotansiyon. Türk Anest Rean Der Dergisi 2003; 31: 41-44

79. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. Transfusion 1991; 31:857-868.

80. Gillon J, Thomas MJG, Desmond MJ. Acute normovolemic haemodilution. Consensus conference on autologous transfusion. Transfusion 1996; 36: 640-3.

81. Gross JB. Estimating al owable blood loss: corrected for dilution.

Anesthesiology 1983; 58; 277-280.

82. Catoire P, Saada M, Ngai L et al. Effect of preoperative normovolemic hemodilution on left ventricular segmental wall motion during abdominal aortic surgery . Anesth Analg 1992; 75: 654-9.

83. Messmer K, Kreimer U, Intaglietta M. Present state of intentional hemodilution. Eur J Surg Res 1986; 18: 254-63.

84. Chensu SW, Ward PA. İnflammation. Damjanil I, Linder J. Anderson' Pathology. Mosby. St. Louis. Vol. I. 1996; 387-415

85. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. İnflammation and repair. Pathologic basis of disease. W.B.Saunders Com. Philadelphia. 1994; 51-92

86. Bilge Çelebioğlu, Esra Özer, Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt, Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:18-26

87. Kılıçturgay K. İmmünolojiye giriş, 2. ed. Bursa: Güneş Kitabevi, 1991; 1-150.

88. Roitt I, Brostoff J, Male D. Cell migration and inflammation. Immunology. Mosby. London. 1996; 14.1 - 14.9

89. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alfa in disease states and inflammation. Crit. Care Med. 1993; 21:447-463

90. Wardlaw AJ, Walsh GM, Syman FA. Mechanisms of eosinophil and basophil migration. Allergy. 1994; 49:797-807

91. Luscinskas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leucocyte recruitment. Annu. Rev. Med. 1996; 47:413-421

92. Fontana A, Constan DB, Frei K, Malipiero U, Pfister HW. Modulation of the immun response by transforming growth factor beta. Int. Arch. Allergy. Immunology. 1992; 99(1):1-7

93. Akbatur HH, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler, 1. ed. Ankara: Atlas Kitabevi, 2002; 1-481.

94. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology, 3. ed. London: Mosby, 1993; 1.1-25.16.

95. Lewinson W, Jawetz E. İmmünoloji. In: Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, 5. ed. Çeviri Editörü: İsmail H Dünder. İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange, 1998; 327-400.
96. Helmy SAK, Wahlay MAM and M. El Nawaway The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 1999; 54: 773-738
97. Gümüşiş G. Doğanavşargil F. Klinik Romatoloji. Deniz Matbası. İstanbul. 1999
98. İRİZ E. The Organ Effects of Systemic Inflammation Response Activated During Open Heart Surgery and Current Treatment Methods, *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 231-5
99. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92: 347-53.
100. Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, et al. Vesnarinone and amrinone reduce systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 375-82.
101. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 69: 1661-7.
102. M. El Nawaway The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 1999; 54: 773-738
103. Michie HR, Manouge KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:1481-4.
104. Helmy SAK, Wahlay MAM and M. El Nawaway The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia*. 1999; 54: 773-738
105. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
106. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery:

postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96: 3542-8.

107. Blundell J. Some account of a case of obstinate vomiting in which an attempt was made to prolong life by the injection of blood into the veins., *Med Chir Trans* 1819; 10:296-300

108. Fantus B. The therapy of the Cook County Hospital., *JAMA* 1937; 109:128-32

109. Wallace EL, Surgenor DM, Hao HS et al. Collection and transfusion of blood and blood components in the United States, *Transfusion* 1993; 33:139-44

110. Alter HJ, Percel R, Shih J et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321:1494-98

111. Donahue JG, Munoz A, Ness PM et al. The declining risk of post transfusion hepatitis C virus infection., *N Engl J Med* 1992; 327:369-75

112. Dodd RY., The risk of transfusion-transmitted infection., *N Engl J Med* 1992; 327:419-22

113. Curran JW, Lawrence DL, Jaffe H et al., Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions., *N Engl J Med* 1984; 310:69-72

114. Nelson KE, Donahue JG, Munoz A et al., Transmission of retro-viruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery: a multicenter study of HIV-1 and HTLV I/II infections., *Ann Intern Med* 1992; 117:554-9

115. Centers for Disease Prevention and Control and the U.S.P.H.S. Working Group Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotrophic virus type I (HTLV I) and Type II (HTLV-II). *Ann Intern Med* 1993; 118:448-53

116. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM., Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Trans Med Rev* 1990; 4:24-6

117. Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, Blumberg N., A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spiral surgery. *Transfusion* 1992; 32:517-20

118. Edna T-H, Bjerkeset T., Association between blood transfusion and infection in injured patients. *J Trauma* 1992; 33:659-63
119. Linden JV, Paul B, Dressler KP., A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32:601-5
120. American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116:403-5
121. Martin E, Hansen E, Peter K., Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding transfusion. *World J Surg* 1987; 11:52-3
122. Martin E, Ott E., Extreme hemodilution in the Harrington procedure. *Bibl Haematol* 1981; 47:322
123. Hillman RS., Erythrocyte disorders-anemias due to acute blood loss. In Williams WF, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA (eds): *Hematology*. 4th Ed. McGraw-Hill, New York 1990;700-5.
124. Kafer ER, Isley MR, Hansen T et al Automatic acute normovolemic hemodilution reduces blood transfusion for spinal fusion. *Anesth Analg* 1986; 65:86-8
125. Kraft M, Dedrick D, Goudsouzian N., Hemodilution in an eight-month-old infant. *Anaesthesia* 1981; 36:402-5
126. Sejourne P, Poirier A, Meakins JL et al., Effect of hemodilution on transfusion requirements in liver resection. *VLancet* 1989; 2:1380-2
127. Atallah MM, Abdelbaky SM, Saied MM., Does timing of hemodilution influence the stress response and overall outcome? *Anesth Analg* 1993; 76:113-6
128. Rose D, Coutosftides T., Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Res* 1981; 31:375-82
129. Ness PM, Bourke DL, Walsh PC., A randomized trial of perioperative hemodilution versus transfusion of preoperatively deposited autologous blood in elective surgery. *Transfusion* 1992; 32:226-31
130. Hatcher JD, Chiu LK, Jennings DB., Anemia as a stimulus to aortic and carotid chemoreceptors in the cat. *J Appl Physiol* 1978; 44:696-700

131. Schaller RT, Schaller J, Morgan A, Furman EB., Hemodilution anesthesia: a valuable aid to major cancer surgery in children. *Am J Surg* 1983; 146:79-83
132. Schaller RJ, Schaller J, Furman EB., The advantages of hemodilution anesthesia for major liver resection in children. *J Pediatr Surg* 1984; 19:705-10
133. Kraft M, Dedrick D, Goudsouzian N., Hemodilution in an eight-month-old infant. *Anaesthesia* 1981; 36:402-7
134. Vara-Thorbeck R, Guerrero-Fernandez Marcote JA Hemodynamic response of elderly patients undergoing major surgery under moderate normovolemic hemodilution. *Eur J Surg* 1985; 17(6):372-6
135. Kramer AH, Hertzner NR, Beven EG., Intraoperative hemodilution during elective vascular reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149:831-6
136. Roseberg B, Wulff K., Hemodynamics following normovolemic hemodilution in the elderly. *Acta Anaesth Scand* 1981; 25:420-5
137. Barbier-Bohm G, Desmots JM, Couderg E et al., Comparative effects of induced hypotension and normovolemic hemodilution on blood loss in total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 1980; 52:1039-47
138. Haberkern M, Dangel P., Normovolemic hemodilution and intraoperative autotransfusion in children: experience with 30 cases of spinal fusion. *Eur J Pediatr Surg* 1991;1:30-6
139. Gross JB., Estimating allowable blood loss: correction for dilution. *Anesthesiology* 1983; 58:277-82
140. Jobs DR, Gallagher J., Acute normovolemic hemodilution. *Int Anesthesiol Clin* 1982; 20:77-82
141. Messmer K, Kreimier U, Intaglietta M., Present state of intentional hemodilution. *Eur Surg Res* 1986; 18:254-60
142. Maruyama M, Shinoji K, Ichikawa T et al., The effect of extreme hemodilution on the autoregulation and cerebral metabolic rate of oxygen in the dog. *Stroke* 1985; 4:675-79
143. Nagao S, Roccaforte P, Moody RA The effects of isovolemic hemodilution

and reinfusion of packed erythrocytes on somatosensory and visual evoked potentials. *J Surg Res* 1978; 25:530-6

144. Roseberg B., Blood coagulation during and after normovolemic hemodilution in elective surgery. *Ann Clin Res, suppl.* 1981; 13:84-91

145. Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, et al. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine.* 2000; 12:7:1156-9.