



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN ERİŞKİN HASTALARDA PREOPERATİF KAN
YÖNETİMİNİN, PERİOPERATİF VE POSTOPERATİF KAN VE KAN ÜRÜNÜ
KULLANIM MİKTARINA ETKİSİ. ERİŞKİN AÇIK KALP CERRAHİSİNDE
TRANSFÜZYON SIKLIĞI VE MORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. İBRAHİM DEMİR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ONUR SELÇUK GÖKSEL

İSTANBUL-2022

I. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgilerini paylaşmaktan imtina etmeyen ve yol gösteren anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İbrahim Ufuk Alpagut'a ve onun şahsında görev yapan bütün anabilim dalı başkanlarımıza,

Cerrahi bilgi birikimini ve tecrübelerini karşılık beklemeden aktaran tez danışmanım Prof. Dr. Onur Selçuk Göksel'e, uzmanlık eğitimim boyunca en yoğun dönemlerde dahi büyük özveri ve ilgiyle varlığını hissettiren, cerrahi pratiğime büyük katkılar sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Türkan Tansel'e,

Eğitim ve öğrenimim süresince bana katkılarını esirgemeyen, mesleğime dair bilgi birikimi sağlamama olanak veren ve tecrübelerini büyük bir tevazu ile aktaran, her biriyle farklı zaman dilimlerinde çalışma fırsatı yakaladığım değerli hocalarım Prof. Dr. Emin Tireli, Prof. Dr. Nilgün Bozbuğa, Prof. Dr. Murat Başaran, Prof. Dr. İhsan Bakır, Doç. Dr. Ömer Ali Sayın ve Prof. Dr. Murat Uğurlucan'a; ekip olarak çalışmaktan büyük onur duyduğum ve fikirleri ile bana akademik olarak farklı bir perspektif katan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Zerrin Sungur'a,

Asistanlığım süresince evim olarak nitelendirdiğim İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde birlikte çalıştığım, bu evde ve bu 5 yıllık süreçte bana ikinci bir aile gibi olan, birlikte iyisiyle kötüsüyle ama keyifle vakit geçirdiğim bütün asistan arkadaşlarıma, abilerime, ablalarım,

Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğini klinik yapan, verdikleri emek ile ekip olduğumuzu bir kez daha hissettiren; her biri birbirinden değerli hemşire, personel ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın başladığı günden beri başta beni kanatları altına alan, koruyup kollayan, sonrasında bir birey olarak var olmamı sağlayan ve geldiğim noktaya kadar desteğini esirgemeyen, bundan sonra da yanımda olacağından emin olduğum çok değerli ailem Selma-Hasan Demir'e, kendimi en yalnız olduğumda dahi yalnız hissetmeme izin vermeyen kardeşim Alperen Demir'e sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim...

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. TABLOLAR LİSTESİ	III
IV. ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
V. SEMBOLLER VE KISALTMALAR	V
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	4
3. GENEL BİLGİLER	7
4. YÖNTEM	43
5. BULGULAR	44
6. TARTIŞMA	55
7. SONUÇ	58
8. REFERANSLAR	59
9. EKLER	69
10.ÖZGEÇMİŞ	70

III. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları.

Tablo 2. Vücutta demir dağılım yüzdeleri.

Tablo 3. Parenteral demir tedavisinde endikasyon ve kontrendikasyonlar.

Tablo 4. CPDA-1 solüsyonu kullanılarak saklanan tam kanın 1 haftalık periyotlarda bileşenlerinin ortalama ölçümleri.

Tablo 5. İntravasküler hemoliz varlığında tanı koymada yarayan bazı kan parametreleri.

Tablo 6. Kalp cerrahisinde kanama, transfüzyon ve reoperasyon açısından predispozan faktörler.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri.

Tablo 8. Hastaların tanıları.

Tablo 9. Eşlik eden hastalıklar, preoperatif antiagregan ve antikoagülan tedavi alan hastaların dağılımı.

Tablo 10. Uygulanan operasyon çeşitleri ve kardiyopulmoner bypass sürelerinin dağılımı.

Tablo 11. Hastalara perioperatif uygulanan antikoagülasyon prosedürü ve sıvı dengesi takip sonuçları.

Tablo 12. Hastaların postoperatif yoğun bakım takip özellikleri ve komplikasyon dağılımı.

Tablo 13. Anemi tedavisi yapılan hasta sayısı ve tedavi için uygulanan Ferrik Karboksimaltoz miktarları.

Tablo 14. Anemi saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri.

Tablo 15. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların uygulanan operasyon ve kardiyopulmoner bypass özellikleri açısından demografik dağılımı ve karşılaştırılması.

Tablo 16. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların preoperatif, perioperatif ve postoperatif laboratuvar değerleri ve karşılaştırılması.

Tablo 17. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların, preoperatif laboratuvar değerleri ve karşılaştırılması.

Tablo 18. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastalar arasında perioperatif değerlerde ve postoperatif drenaj miktarında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gözlenmedi.

Tablo 19. Anemi tedavisi yapılan hastalarda, preoperatif antikoagülan/antiagregan ilaç kullanım oranı diğer hastalara oranla anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Tablo 20. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların eşlik eden hastalıklarının karşılaştırılması.

Tablo 21. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların primer kardiyak hastalıklarının karşılaştırılması.

Tablo 22. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastalarda kullanılan kan ürünü miktarının karşılaştırılması.

Tablo 23. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların postoperatif mortalite ve morbidite açısından karşılaştırılması.

IV. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Güncel değerleri ile demir eksikliği anemisi varlığında değerlendirilen parametreler ve cut-off değerleri.

Şekil 2. Demir emilim metabolizması.

Şekil 3. İntravenöz tedavide kullanılan demir preparatları ve dozlar.

Şekil 4. Ekstrakorporeal dolaşım ve komponentleri.

Şekil 5. Kan grupları ve antijen-antikor ilişkisi.

Şekil 6. Oksijen disosiasyon eğrisi.

Şekil 7. Tam kandan elde edilen kan ürünleri.

Şekil 8. Eritrosit süspansiyonu genel özellikleri.

Şekil 9. TDP özellikleri.

Şekil 10: Transfüzyon komplikasyonları.

Şekil 11. Anemi tedavisi yapılan hastalarda CABG uygulanma oranının normal hastalarla karşılaştırılmasının grafik dağılımı.

V. SEMBOLLER VE KISALTMALAR

m²: Metrekare

m³: Metreküp

mEq: Milieküvalan

g: Gram

mg: Miligram

kg: Kilogram

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

dL: Desilitre

mL: Mililitre

IV: İntravenöz

MCV: Ortalama Korpüsküler Hacim

CRP: C-Reaktif Protein

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

KHA: Kronik Hatalık Anemisi

DMT1: Divalent Metal Transporter 1

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TSAT: Transferrin Saturasyonu

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KBP: Kardiyopulmoner Bypass

ADP: Adenozin Difosfat

ATP: Adenozin Trifosfat

2,3-DPG: 2,3-Difosfogliserat

CPD: Sitrat Fosfat Dekstroz

CPDA-1: Sitrat Fosfat Dekstroz Adenin-1

ES: Eritrosit Süspansiyonu

PRP: Plateletten Zengin Plazma

TDP: Taze Donmuş Plazma

CMV: Sitomegalovirüs

IgA: İmmunglobülin A
DIK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ASA: Asetilsalisilik Asit
vWF: von-Willebrand Faktör
NaCl: Sodyum Klorür
LDH: Laktat Dehidrogenaz
ABY: Akut Böbrek Yetmezliği
proBNP: Beyin Natriüretik Peptid
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HNA: İnsan Nötrofil Antijeni
HPA: İnsan Trombosit Antijeni
IVIG: İntravenöz İmmunglobülin
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HIV-1/2: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HTLV-1/2: İnsan T Lenfositik Virüsleri
HAV: Hepatit A Virüsü
HDV: Hepatit D Virüsü
EBV: Epstein-Barr Virüsü
HHV-6/8: İnsan Herpes Virüsü
AST: Aspartat Aminotransferaz
ALT: Alanin Aminotransferaz
GGT: Gama-Glutamil Transferaz

1. ÖZET

Demir İ. Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Erişkin Hastalarda Preoperatif Kan Yönetiminin, Perioperatif Ve Postoperatif Kan Ve Kan Ürünü Kullanım Miktarına Etkisi. Erişkin Açık Kalp Cerrahisinde Transfüzyon Sıklığı Ve Morbidite İle İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2022.

GİRİŞ:

Demir eksikliği en sık rastlanan beslenme bozukluğudur. Demir eksikliği ve buna bağlı olarak gelişen anemi büyük bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir. Anemi çok yaygın bir hastalıktır. Erişkin hastalarda görülme sıklığı %17 olarak belirtilmektedir. Tedavi edilmediği sürece yaşam kalitesini ve vücut metabolizmasını kısıtlayan, uzun dönemde istenmeyen sonuçlara sebep olan bir hastalıktır. Altta yatan sebep belirlendiğinde tedavi şekli hasta temelinde düzenlenmektedir. Oral demir preparatlarından intravenöz tedavi yöntemlerine, gerekli hastalarda transfüzyon tedavisine kadar geniş bir yelpaze uygulanmaktadır.

Kardiyovasküler cerrahi, kan kaybının en çok görüldüğü ve transfüzyonun en fazla uygulandığı cerrahi şeklidir. Operasyon sırasında uygulanan, kan pıhtılaşma faktörlerini ve kanın şekilli elemanlarını etkileyen bazı prosedürler sebebiyle perioperatif ve postoperatif dönemde kan kaybı gelişmektedir. Özellikle anemi hastalarında, anemi tedavisi uygulanmadan cerrahi prosedürlerin uygulanıyor olması hastalarda kullanılan kan ürünü gereksinimini artırmakta olup fazlaca kan ürünü kullanılmasına ve buna bağlı yan etkilerin görülme sıklığının artmasına sebep olmaktadır. Özellikle son yıllarda kan yönetimi ile ilgili birçok tartışma söz konusudur. Açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda yapılan çalışmalarda; anemi tedavisi yapılan ve yapılmayan hastaların mortalite ve morbidite, kullanılan kan ürünü miktarı ve sağlık sistemine maliyetlerindeki anlamlı farklar göze çarpmaktadır. Biz de çalışmamızda normal hasta grubu ile anemi tedavisi yapılan hasta grubu arasında mortalite, morbidite ve kan ürünü kullanımı sonuçlarını ortaya koyacağız.

YÖNTEM:

Çalışmaya kardiyopulmoner bypass altında opere edilen 95 hasta dahil edildi. Hastaların 63'ü erkek, 32'si kadındı. Bütün hastalara elektif şekilde açık kalp cerrahisi uygulandı.

Demir eksikliği tanımlanan hastalara operasyondan 1 hafta önce 1000 mg ferrik karboksimaltoz (2 flakon), 100 cc NaCl %0.9 içerisinde 30 dakikada bitecek şekilde uygulandı. Vücut kitle indeksi göz önüne alınarak gerekli görülen hastalarda ek olarak ilk dozdan bir hafta sonra 500 mg ferrik karboksimaltoz uygulandı. Operasyon öncesinde kan ürünü kullanılan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Demir eksikliği tanımlanmayan hastalara herhangi bir anemi tedavisi uygulanmadı. Hastalar tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar olarak iki ana grupta; eşlik eden faktörler, uygulanan cerrahi türü ve hastalıklara bağlı olarak farklı alt gruplarda değerlendirildi. Operasyona alınan hastaların hepsinde insensible kayıplar hariç tüm kan kayıpları ve kardiyopulmoner bypass esnasında ölçülen değerler (uygulanan heparin miktarı, operasyon süresi, kardiyopulmoner bypass süresi, klemp süresi, postoperatif kardiyopulmoner bypass dengesi ve operasyon esnasında uygulanan kan ürünü miktarı) kaydedildi.

Operasyon sonrası hastaların yoğun bakım takibi süresince gelişen drenaj takibi yapıldı. Kullanılan kan ve kan ürünü miktarı kaydedildi. Yoğun bakım yatış süreleri, entübe kalış süreleri ve toplam hastane yatış süreleri kaydedildi. Postoperatif 1. ve 10. Günlerde hematokrit, hemoglobin, platelet ve CRP değerleri izlendi.

BULGULAR:

Preoperatif değerlendirme sonucu uygun kriterlerde anemi tanısı koyulan 25 hastaya kiloya uygun dozda ferrik karboksimaltoz tedavisi uygulandı. Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında boy, kilo ve BMI değerleri anlamlı farklılık göstermedi.

Anemi tedavisi yapılan hastalarda CABG uygulanma oranı, diğer hasta grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.

Tedavi uygulanan ve anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında CPB süresi, CC süresi anlamlı farklılık yoktu.

Anemi tedavisi yapılan hastaların operasyon süresi rastlantısal olarak anlamlı şekilde daha düşük izlendi.

Anemisi olan hastalarda preoperatif, perioperatif, postoperatif hemoglobin, preoperatif ve postoperatif hematokrit ve preoperatif CRP değerleri anemisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Platelet değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında, preoperatif TDBK, ferritin, EF, kreatin, TSH, T3, T4 değeri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Anemisi olan hastaların kalp hızları diğer gruptaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Anemi olan hastalarda preoperatif MCV değeri anlamlı olarak daha düşüktü.

Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastalar arasında perioperatif değerlerde ve postoperatif drenaj miktarında anlamlı farklılık gözlenmedi

Anemi tedavisi yapılan hastalarda, preoperatif antikoagülan/antiagregan ilaç kullanım oranı diğer hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksekti

Anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, eşlik eden hastalık oranında anlamlı farklılık izlenmedi. Anemik hasta grubunda kalp yetmezliği bulunma oranı anemik olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti.

Anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anemik hastalarda iskemik kalp hastalığı görülme oranı anlamlı olarak daha düşüktü. Aort kapak hastalığı ve enfektif endokardit görülme oranı, anemisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti.

Anemi tedavisi uygulanan hastalarda, perioperatif kullanılan ES ve TDP miktarı diğer hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksekti. Anemi tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında postoperatif dönemde ES ve TDP kullanım miktarında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Anemi tedavisi yapılan ve anemisi olmayan hastalar arasında yoğun bakım yatış sürelerinde, entübasyon sürelerinde ve hastanede yatış sürelerinde anlamlı fark gözlenmedi. Yine aynı hasta grupları arasında komplikasyon görülme sıklığı anlamlı fark göstermedi.

SONUÇ:

Tarafımızca yapılan çalışmada, ferrik karboksimaltoz ile preoperatif olarak anemi tedavisi uygulanan hastalara peroperatif ve postoperatif süreçte benzer miktarlarda transfüzyon ihtiyacı gerektiği, bu hastaların postoperatif süreçte anemisi olmayan hastalar ile benzer mortalite ve morbiditeye sahip olduğu ve benzer konforda bir yoğun bakım sürecinden geçtikleri gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Açık kalp cerrahisi, Ferrik Karboksimaltoz, Kan yönetimi, Demir Eksikliği Anemisi

2. ABSTRACT

Demir I. The Effect of Preoperative Blood Management on Peroperative and Postoperative Blood Product Usage in Adult Patients Undergoing Open Heart Surgery. Transfusion Frequency and Its Relationship with Morbidity. Specialization Thesis in Medicine. Istanbul, 2022.

INTRADUCTION:

Iron deficiency is the most common nutritional disorder. Iron deficiency and associated anemia continue to exist as a major health problem. Anemia is a very common disease. The incidence in adult patients is reported to be 17%. Unless treated, it is a disease that limits the quality of life and body metabolism and causes undesirable results in the long term. When the underlying cause is determined, the treatment method can be applicable for each patient uniquely. A wide spectrum is applied from oral iron preparations to intravenous treatment methods, and transfusion treatment in necessary patients.

Cardiovascular surgery is the type of surgery in which blood loss is most common and transfusion is most frequently applied. Blood loss develops in the perioperative and postoperative period due to some procedures applied during the operation that affect blood coagulation factors and blood cells. Especially in patients with anemia, the fact that surgical procedures are performed without anemia treatment increases the use of excessive blood products and the incidence of related side effects. Especially in recent years, there has been a lot of discussion about blood management. There are many studies that have tested the postoperative results such as mortality, morbidity and blood product usage between patients with and without anemia treatment. In our study, we will present the results of mortality, morbidity and blood product use between the normal patient group and the patient group had anemia treatment.

METHODS:

95 patients who were operated under cardiopulmonary bypass were included in the study. 63 of the patients were male and 32 were female. All patients underwent elective open heart surgery.

1000 mg ferric carboxymaltose (2 vials) in 100 cc NaCl 0.9% was applied 1 week before the operation to the patients with iron deficiency. An additional 500 mg ferric carboxymaltose was applied one week after the first dose in patients deemed necessary considering the body mass index. No anemia treatment was applied to the patients whose iron deficiency was not defined. The patients evaluated in two main groups as treated and untreated patients. Except for insensible losses, all blood losses and values measured during cardiopulmonary bypass (administered heparin amount, operation time, cardiopulmonary bypass time, clamp time, postoperative cardiopulmonary bypass balance, and amount of blood product administered during the operation) were recorded.

Postoperative drainage was followed up during the intensive care unit stay. The amount of blood product used was recorded. Intensive care unit stays, intubated stays and total hospitalization times were recorded. Hematocrit, hemoglobin, platelet and CRP values were monitored on the 1st and 10th days, respectively.

RESULTS:

Ferric carboxymaltose treatment was administered to 25 patients who were diagnosed with anemia with appropriate criteria as a result of the preoperative evaluation. There was no significant difference between patients with and without anemia in terms of age and gender distribution.

Height, weight and BMI values did not differ significantly between patients with and without anemia.

The rate of CABG surgery in patients treated with anemia was significantly lower than the other patient group.

When the treated and non-anemia patients were compared, there was no significant difference in the duration of CBP and CC.

The operation time of the patients who were treated for anemia was significantly lower.

Preoperative, perioperative, postoperative hemoglobin, preoperative and postoperative hematocrit and preoperative CRP values were significantly lower in patients with anemia compared to patients without anemia. There was no significant difference in platelet values.

There was no significant difference in preoperative TIBC, ferritin, EF, creatinine, TSH, T3, T4 values between patients with and without anemia. The heart rates of the patients with anemia

were significantly higher than the patients in the other group. Preoperative MCV value was significantly lower in patients with anemia.

No significant difference was observed in the amount of postoperative drainage between the patients who were treated for anemia and those without anemia.

The rate of preoperative anticoagulant/antiaggregant drug use was significantly higher in patients treated for anemia compared to other patients.

When patients with and without anemia were compared, no significant difference was observed in the rate of comorbidities. The rate of having heart failure in the anemic patient group was significantly higher than the non-anemic patients.

When patients with and without anemia were compared, the incidence of ischemic heart disease was significantly lower in anemic patients. The incidence of aortic valve disease and infective endocarditis was significantly higher in patients with anemia.

The amount of ES and FFP used perioperatively was significantly higher in patients treated with anemia compared to other patients. There was no significant difference in the amount of ES and FFP use in the postoperative period between the patients who were treated and not treated with anemia.

There was no significant difference in intensive care unit length of stay, intubated stay time, and hospitalization time between patients who were treated for anemia and those without anemia. Also the incidence of complications did not differ significantly between the same patient groups.

CONCLUSION:

In our study, it was observed that patients treated with anemia preoperatively with ferric carboxymaltose required similar amounts of transfusion need in the preoperative and postoperative period with the other patients. The patients had similar mortality and morbidity in the postoperative period. They underwent similarly comfortable intensive care unit stay regardless of whether they were treated for anemia or not.

Keywords: Open Heart Surgery, Ferric Carboxymaltose, Blood Management, Iron Deficiency Anemia

3. GENEL BİLGİLER

3.1 ANEMİ

Anemi, hemoglobin miktarının Dünya Sağlık Örgütü tarafınca belirlenen kriterlerin altında seyretmesidir. Bu kriterler erişkin erkekler için 14-17g/dL, kadınlar için 12-15 g/dL (gebe kadınları için 11g/dL) olarak belirlenmiştir. Anemi, çok yaygın rastlanan bir hastalıktır. Erişkin hastalarda görülme sıklığı yaklaşık %17 olarak gözlenmiştir. Bu sebeple hasta başvurularında dahili branşlar tarafınca sıklıkla araştırılmaktadır (1).

Anemi tanısı ve sınıflaması genel olarak ortalama korpusküler hacim (MCV) ve retikülosit sayısına göre değerlendirilir. Tanı koymak ve sınıflandırmak için retikülosit sayısı, serum ferritin ve c-reaktif protein seviyesi, serum vitamin B12 seviyesi, serum folik asit ve kreatinin seviyeleri dahil olmak üzere hasta öyküsü ve laboratuvar analizini içeren bir algoritma kullanılmaktadır. Bu algoritma dahilinde genel pratikteki çoğu anemi türü açıklanabilir. En sık görülen anemi türlerinden birisi de demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği anemisi, genellikle kronik hastalık anemisi gibi diğer anemi türleri ile birlikte varlık göstermektedir (2).

3.1.2 Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği en sık rastlanan beslenme bozukluğudur. Demir eksikliği ve buna bağlı olarak gelişen anemi büyük bir sağlık problemi olarak varlığını sürdürmektedir. Demir eksikliği anemisi bir hastalıktan daha çok hayat kalitesini kısıtlayan semptomlar bütünlüğü olarak da değerlendirilebilir (3).

Demir eksikliğinde iki basamak mevcuttur.

- Demir Eksikliği: Vücutta depolanan demir miktarında azalma ile karakterizedir.
- Demir Eksikliği Anemisi: Eritropoez aşamasında önemli bir metal olarak vücutta kullanılan demir miktarının azlığı sonucu yeterince kan ürünü üretilmemesi ile karakterizedir. Anemi gelişmiştir.

Demir eksikliği anemisi tanısı mikrositoz (eritrositlerin normal boyutlarından daha küçük olması), hipokromi (eritrositlerin hemoglobin içeriğinin azalması sonucu mikroskop altında soluk görünmesi) ve düşük serum ferritinine ek olarak demir bağlama kapasitesinde artış, eritrosit protoporfirini ve transferrin bağlayan reseptörlerde artış ile tanınmaktadır. Ferritin tanıda en değerli göstergelerden birisidir. Ferritin akut enflamasyonlarda, karaciğer hastalıklarında ya da idiyopatik pulmoner hemosiderozis gibi durumlarda artabilir. Mikrositoz ve hipokromi, B12 vitamini ve folik asit eksikliği yokluğunda demir eksikliği anemisi için duyarlıdır (2, 4-6).

Transferrin saturasyonu (TSAT); oral demir alımının serum demir düzeyine etkisini ölçmek için kullanılan formüle edilmiş bir değerdir (6).

$$\text{TSAT:} \quad \text{demir} \div \text{TDBK} \times 100$$

Laboratory findings in different stages of iron deficiency

	Normal	Iron deficiency without anemia	Iron deficiency with mild anemia	Iron deficiency with severe anemia
Hemoglobin	Normal range*	Normal range*	9 to 12 g/dL (90 to 120 g/L)	6 to 7 g/dL (60 to 70 g/L)
Red blood cell size and appearance	Normal	Normal	Normal or slight hypochromia (slight decrease in MCHC)	Microcytosis (decrease in MCV) and hypochromia (decrease in MCHC)
Serum ferritin	40 to 200 ng/mL (40 to 200 mcg/L; 89.9 to 449 pM/L)	<40 ng/mL [†] (<40 mcg/L; <89.9 pM/L)	<20 ng/mL (<20 mcg/L; <45 pM/L)	<10 ng/mL (<10 mcg/L; <22.5 pM/L)
Serum iron	60 to 150 mcg/dL (10.7 to 26.7 microM/L)	60 to 150 mcg/dL (10.7 to 26.7 microM/L)	<60 mcg/dL (<10.7 microM/L)	<40 mcg/dL (<7.1 microM/L)
Total iron-binding capacity (TIBC; transferrin)	300 to 360 mcg/dL (53.7 to 64.4 microM/L)	300 to 390 mcg/dL (53.7 to 69.8 microM/L)	350 to 400 mcg/dL (62.6 to 71.6 microM/L)	>410 mcg/dL (>73.4 microM/L)
Transferrin saturation (serum iron/TIBC)	20 to 50%	20%	<15%	<10%
Reticulocyte hemoglobin^[1]	30.6 to 35.4 pg	22.3 to 34.7 pg	14.8 to 34.0 pg	Data not available
Bone marrow iron stain	Adequate iron present	Iron absent	Iron absent	Iron absent
Erythrocyte zinc protoporphyrin, ng/mL RBC	30 to 70	30 to 70	100 to 200	100 to 200

*MCHC: Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, MCV: ortalama korpüsküler hacim, RBC: kırmızı kan hücresi, TSAT: transferrin saturasyonu, TIBC: Total demir bağlama kapasitesi.

*Tablo UpToDate'den alınmıştır (<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F76236>).

Şekil 1. Güncel değerleri ile demir eksikliği anemisi varlığında değerlendirilen parametreler ve cut-off değerleri (6).

Demir eksikliği anemisi; erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda genellikle kan kaybına bağlı olarak gelişir ve bu kan kaybı %30 gibi bir oranla gastrointestinal sistem kanamalarından kaynaklanır (7).

İncelenen Değer	Sonuç		
	DEA	KHA	KHA+DEA
Serum Ferritini	↓	↑	↓ ya da normal
Serum Demiri	↓	↓	↓
Demir Bağlama Kapasitesi	↑	↓	↓ ya da normal
Transferrin Saturasyonu	↓	↓ ya da normal	↓

*DEA: Demir Eksikliği Anemisi, KHA: Kronik Hastalık Anemisi.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları.

3.1.3 Anemi Tedavisi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde önemli olan öncelikle nedeni belirleyebilmektir. Tedavinin temel amacı hemoglobin düzeyini normal seviyeye getirmek ve vücut demir depolarını doldurmaktır. Altta yatan sebep belirlendiğinde hasta temelli tedavi uygulanabilir.

En sık kullanılan tedavi yöntemi oral demir tedavisidir. Oral tedavi demir sülfat, demir fumarat ya da demir glukonat olarak verilebilir. Erişkin hastalarda ortalama 180 mg elementar

demir olmak üzere hastanın yaşına, bulguların şiddetine, ferritin düzeyine ve diğer nedenlere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişen bir günlük dozda tedavi uygulanır. Oral tedavi ile 2-4 ay içerisinde hemoglobin normal seviyeye gelecek ve bu süreden itibaren 3 ay içerisinde de demir depoları dolacaktır. Oral tedavi için ortalama 6 ay gereklidir (8-10).

Demir preparatları tadı bakımından kötü olduğu için oral tahammülsüzlük fazladır. Bununla birlikte emilim diğer ilaçlardan yüksek oranda etkilenir. Ancak oral tedavi intravenöz tedaviden daha ucuz ve güvenli olduğu için ilk tercihtir.

Oral tedavinin uzun sürmesi ve hastanın bulunduğu durumlar göz önüne alındığında belirtilen durumlarda parenteral demir tedavisi kullanılabilir;

- Oral tahammülsüzlük
- Ağır anemi
- Aktif kanama
- Demir emilim bozukluğu
- Hemodiyaliz hastaları.

İntramusküler tedavi ağırlı olduğu için pek tercih edilmez. Parenteral tedavi genellikle demir sümkroz, demir glukonat ya da demir dekstran preparatları kullanılarak intravenöz yolla yapılır (4, 10, 11).

3.2 DEMİR METABOLİZMASI VE DEMİR SÜMKROZ TEDAVİSİ

3.2.1 Demir Metabolizması

Demir, yaşayan organizmalar için kritik öneme sahip bir elementtir. Vücutta her element için geçerli olan kural gereği fazlalığı veya eksikliği çeşitli hastalıklara sebep olur (12). Demir; özellikle oksijenin taşınması ya da işlenmesi, elektron transportu, oksitadif tepkimeler, hücre büyümesi ve çoğalması için kullanılan önemli bir mikronutrienttir. Aynı zamanda enzimatik reaksiyonlarda katalizör olarak ya da protein metabolizmasında kullanılır (13).

Günümüzde, gelişen teknoloji ve yapılan araştırmalar sonucu demir metabolizması ve hücre dışı değişimlere karşı demirin hücre içindeki stabilizasyonunu sağlama yöntemlerini ve metabolizmasını incelemek giderek kolaylaşmış ve ortaya koyulmuştur.

Vücutta ölçülen total demir miktarı ortalama 4-5 gram olarak ölçülmüştür. Bu miktarın önemli bir kısmı oksijen taşımada görevli olan Hemoglobinde (%65) kullanılır, geri kalan büyük bir kısmı (%20-30) ferritin haline gelerek retiküloendotelyal sistemde ve karaciğer parankiminde depo olarak saklanır. Bunun dışında miyoglobin (%4-5) veya intrasellüler oksidasyon mekanizmasında kullanılan diğer hem bileşiklerinde (%1) kullanılır. %0.1 kadarı kan plazmasında transferrin halinde taşınır (14, 15).

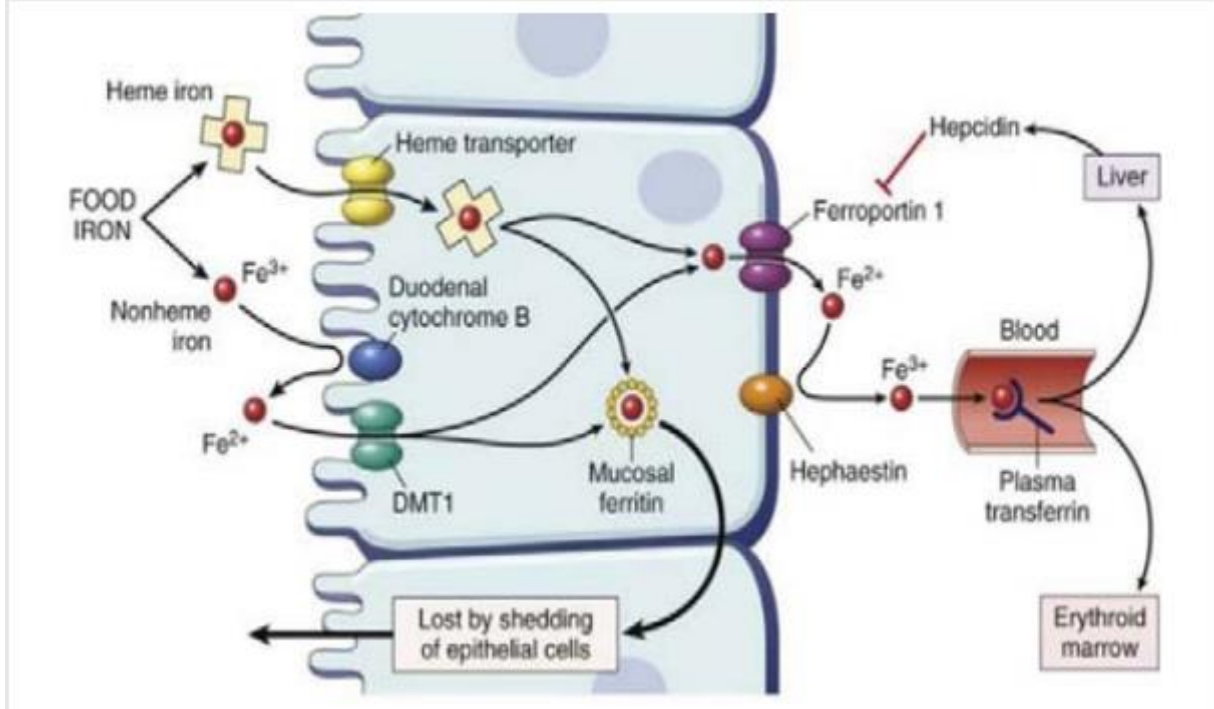
Vücutta Demir Dağılımı	
Hemoglobin (Hb)	%65
Ferritin ve Hemosiderin	%30
Miyoglobin	%4-5
Diğer Hem Bileşikleri	%1

Tablo 2. Vücutta demir dağılım yüzdeleri.

Vücuttaki demir iyonları kullanılacağı alana ve moleküler konumuna göre ferrik (Fe^{+3}) ve ferröz (Fe^{+2}) formlara dönüştürülerek kullanılır. Yetişkin hastalarda demir Emilimi ağırlıklı olarak duodenum ve jejunumun ilk segmentlerinde gerçekleşir(16). Erişkin bir hastanın diyetle alabileceği ve hem formunda bulunmayan demir esas olarak ferrik formda bulunur ve emilimin sağlanabilmesi için ferröz forma indirgenmesi gerekir. Bu süreç intestinal redüktazlar tarafınca kontrol edilirler. Ferröz forma dönüştürülen demir apikal fırça kenar membranında yer alan bir integral membran proteini olan DMT1 ile villus hücrelerine taşınır. Hücre içerisine alınan demir vücudun ihtiyacına göre ya hücre içi demir depolama proteini olan ferritine dönüştürülür, ya da demir ihraç proteini olan ferroportin ve bakır bağımlı ferrokسيداز olan hephaestin aracılığı ile bazolateral membrandan dolaşıma verilir (16-20).

Demirin kana iyon halinde salınımını düzenleyen metabolit, karaciğer kaynaklı hormonlardan biri olan hepsidindir. Hepsidin, bazolateral membran proteini olan ferroportine bağlanarak yapısını bozar ve işlevsiz hale getirir. Hepsidin üretimi vücudun demir ihtiyacına göre düzenlenir. Artan

demir ihtiyacı hepsidin üretimini inhibe eder, ferroportinin bazolateral membranda istikrarlı kalmasını ve diyetle daha fazla demir emilimi olmasını sağlar. Demir gereksiniminde azalma ters etkiye sebep olur (21, 22).



*DMT1: Divalent Metal Transporter-1

*Şekil Dasa F. ve Abera T. tarafından yayınlanan makaleden alınmıştır (23).

Şekil 2. Demir emilim metabolizması (23).

Hemoglobin üretiminde kullanılacak demirin eksikliğini gösteren en iyi parametreler serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyon yüzdesidir. Demir depoların değerlendirilmesinde ferritin kullanılır.

Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Akut ya da kronik enflamasyon varlığında yüksek ölçülür. Plazma demir düzeyi de sirkadiyen ritme bağlı olarak sabah daha yüksek saptanır (24-26).

3.2.2 Parenteral Demir Tedavisi

Parenteral demir tedavisi yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, oral demir tedavisine uyumsuz, gebelikte şiddetli anemi varlığında (özellikle 2. ya da 3. trimester), aktif kanamalarda ya

da hızlı anemi tedavisi gerektiren hastalarda kullanılmaktadır. Parenteral demir tedavisi, oral tedaviye göre daha pahalı ya da reaksiyon sebebi olabilir (27).

İntramusküler ya da intravenöz şekillerde uygulanabilirliği mevcuttur. Ancak yapılan

Endikasyonlar	
Kesin Endikasyonlar	
Oral Tedavi Başarısızlığı	Oral intolerans, Organik emilim bozuklukları (Gastrektomi, Duedonal Bypass, Çölyak Hastalığı, Atrofik Gastrit, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları)
Hızlı Tedavi Gereksinimi	Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde görülen ağır anemi, kronik kan kaybı
Diğerleri	Dini sebeplerle kan transfüzyonuna izin verilmemesi
Potansiyel Endikasyonlar	Kronik böbrek yetmezliği hastaları (Eritropoez stimüle edici ajanlar kullanılmadan)
Yeterli Veri Olmayan Potansiyel Endikasyonlar	Kronik kalp yetmezliği hastaları, Kanama riski bulunan cerrahi hastaları
Kontrendikasyonlar	Astım, Hipersensitivite, Siroz ve Hepatit hastaları, Akut ve kronik enfeksiyon varlığı, Akut enflamatuvar hastalıklar, Akut böbrek yetmezliği, Gebeliğin ilk trimesteri.

hayvan deneylerinde ağırlı enjeksiyon, enjeksiyon bölgesinde nekroz ve neoplastik diferansiyon gelişmesi üzerine intramusküler tedavi günümüzde uygulanmamaktadır (28).

**Diyet ve tedaviye rağmen dirençli anemi varlığında H.pylori enfeksiyonu ya da Çölyak hastalığı akla gelmelidir.*

**KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KKY: Kronik kalp yetmezliği*

Tablo 3. Parenteral demir tedavisinde endikasyon ve kontrendikasyonlar (29, 30).

İntravenöz demir tedavisinin avantajları yanında çoklu infüzyon gereksinimi gibi bir dezavantajı mevcuttur. Bununla birlikte, piyasadaki bazı preparatlar tek ya da birkaç infüzyonla demir eksikliği tedavisini düzenleyecek toplam dozu sağlayabilmektedir. Bu yaklaşımla hastane ziyaretleri sayısı azalacağından seçilmiş hastalarda daha faydalı olduğu düşünülmektedir.

Formulation	Dose, mg (infusion, min)	Maximum dose, mg (infusion)
Ferric gluconate	125 (10-60)	250 (60 min)
Iron sucrose	100-400 (2-90)	300 (2 hr)
Iron dextran (LMW)	100 (2)	1000 (1-4 hr)
Ferumoxytol*†	510 (> 1)	510 (15-60 min)
Ferric carboxymaltose	750-1000 (15-30)	750-1000 (15-30 min)
Iron isomaltoside‡	20 Kg (15)	20 Kg (15 min)

*Tek infüzyonda total doz sağlayan formülasyonlar kalın yazı tipi ile belirtilmiştir.

*LMW: Düşük moleküler ağırlık.

*Ferumoksitol yalnızca KBY hastalarında kullanılmaktadır. Yavaş infüzyon ve tedavi sonrası 30 dk gözlem önerilir.

*Tablo Srinivasan S. ve arkadaşlarının yayınladığı makaleden adapte edilmiştir (31).

Şekil 3. İntravenöz tedavide kullanılan demir preparatları ve dozlar (31).

İntravenöz demir tedavisinin ani yan etkileri olarak bulantı, kusma, baş ağrısı, flushing, miyalji, kaşıntı, artralji ya da sırt ve göğüs ağrısı olabilir. Hastalarda infüzyon sonrası hipofosfatemi görülebilir. Genellikle asemptomatik ve kısa sürelidir (32).

Yüksek molekül ağırlıklı demir dekstran preparatı; aşırı duyarlılık reaksiyonları ve alerjik yan etkiler gösterdiği için artık kullanılmamaktadır. Yan etkiden kaçınmak için bütün preparatlarda yavaş infüzyon ve uygulama sonrası hasta izlemi önerilmektedir. Demirin oksidatif stres oluşturma ve enfeksiyonlara duyarlılığı artırması hesaba katıldığında, parenteral tedavilerin uzun dönem etkileri henüz belirsizliğini korumaktadır (28, 33).

3.2.3 Ferrik Karboksimaltoz

Ferrik Karboksimaltoz, kansızlık (anemi) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Demirin yüksek değerlikli (Fe^{3+}) formunu içerir. Demir, alyuvarlardaki hemoglobinin ve kas dokusundaki miyoglobinin oksijen taşıma kapasitesi için gerekli olan çok önemli bir elementtir. Ayrıca, demir, insan vücudunda yaşamın idame ettirilmesi için gerekli olan birçok başka işlevde de rol oynar. 10 ml'lik flakonda 500 mg demir karboksimaltoz içeren preparatlar halinde piyasada bulunmaktadır.

Ferrik karboksimaltoz, diğer intravenöz demir preparatları gibi demir depolarına hızla demir sağlanması gerekli görüldüğünde, ağız yoluyla alınan demir preparatlarının etkisiz olduğu veya kullanılmadığı durumlarda, ağız yoluyla alınan demir preparatlarına uyum sağlayamayan aktif iltihaplı barsak hastalığı olanlarda, eritropoetin destek tedavisi alan veya almayan kronik böbrek hastalarında gelişen demir eksikliğinin tedavisinde kullanılan intravenöz tedavi şeklidir. Tedavinin amacı, vücuttaki demir depolarını yenilemek ve yeniden doldurmak ve demir eksikliğini ortadan kaldırmaktır. Ağızdan alınan preparatlar ile birlikte kullanıldığında etkinliklerini azaltabilir.

Demir dekstran ve demir sükroz bileşenlerinin pozitif karakterlerinin kombinasyonu şeklinde hazırlanmıştır. Dekstran içermediği için hipersensitivite reaksiyonları çok daha nadir izlenir. Daha yavaş salınımına sahip olduğu için toksisite ve oksidatif stres oluşturma olasılığı daha düşüktür (34). Bu özellikleri sayesinde 1000 mg demir tek uygulamada güvenli şekilde hastaya verilebilmektedir (Şekil 3).

3.3 KALP CERRAHİSİNDE KAN VE KANAMA REGÜLASYONU

3.3.1 Ana Hatları İle Ekstrakorporeal Dolaşım

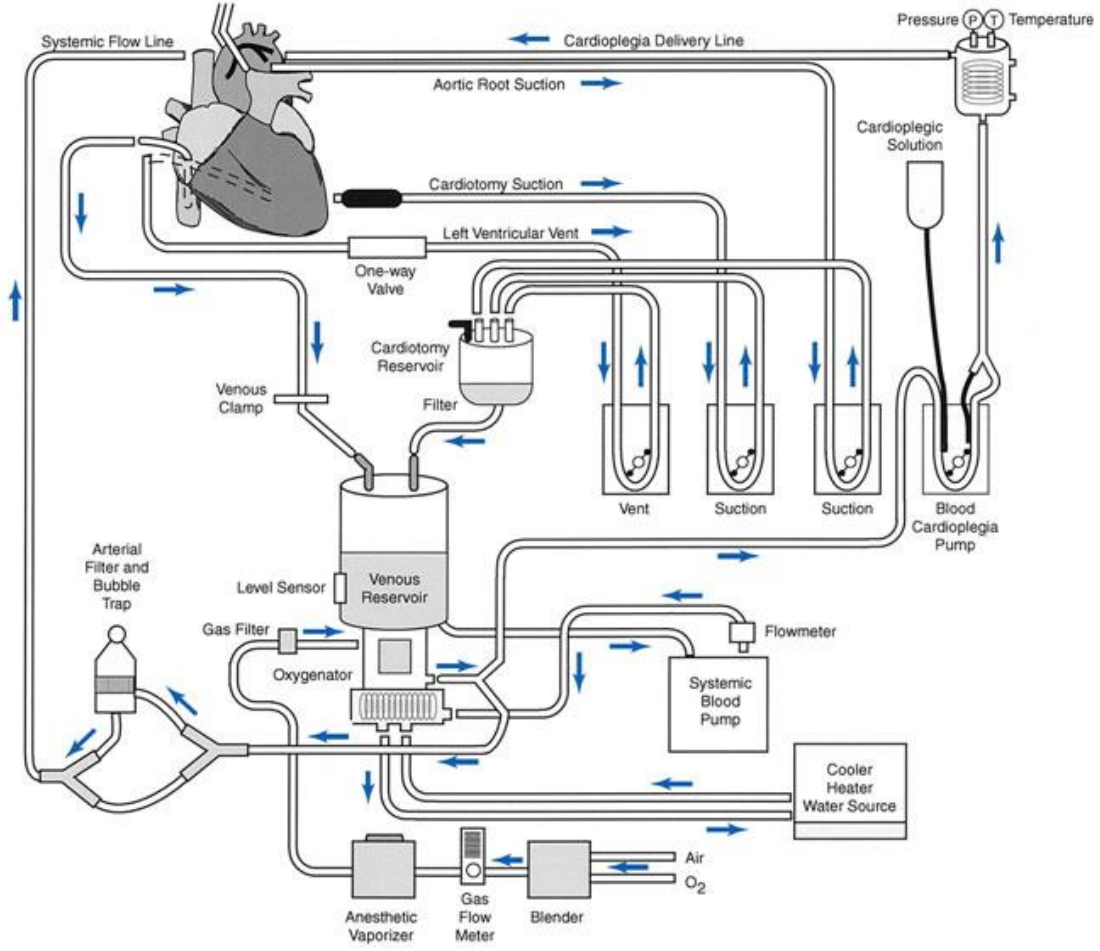
Açık kalp cerrahisi yaklaşım olarak diğer cerrahi prosedürlerden ayrılmaktadır. Açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda en önemli aşama kardiyopulmoner bypassdır (KPB). Klasik olarak KBP; kanın venöz sistemden çekilerek dışarıda oksijenize edilmesi sonrası tekrar arteriyel sisteme verilmesi olarak tanımlanabilir. Bu basit ekstrakorporeal perfüzyon sistemi ile total ya da parsiyel dolaşım ve solunum desteği sağlanır. Venöz kan, sistemden süperior ya da inferior vena kava ya da sadece atriumdan yerleştirilen iki aşamalı kanüller yardımı ile alınır, kalp-akciğer makinasının venöz rezervuarında biriktirilir. Farklı prosedürlerde femoral venler de venöz kanülasyon için sıklıkla tercih edilmektedir. Venöz rezervuarda biriken kan membran oksijenatöründen geçirilerek oksijene doyurulduktan sonra sıklıkla asendan aorta distaline yerleştirilen bir arteriyel kanül vasıtası ile istenilen basınçta ve miktarda sisteme tekrar verilir.

Bu sistem basit gibi görünse de pek çok yardımcı komponent içermektedir. Hastanın ısını düzenlemek için ısıtıcı/soğutucular, operasyon çeşidine göre vücuttan alınan kanın venöz

rezervuara ulaşması için gerekli sistemler ve mikroemboli filtreleri gibi komponentler kalp-akciğer makinasının olmazsa olmazlarıdır.

Bu ekstrakorporeal sistem sayesinde açık kalp cerrahisi esnasında kalbin, operasyon esnasında müdahaleye izin verecek mobilitede olması ve minimum oksijen ile maksimum süre geçirmesi sağlanmaktadır. Aynı şekilde cerrahi süresince vücuttaki dolaşım ve oksijenizasyon kalp ve akciğerlerden bağımsız şekilde kontrol edilebilir ve sürdürülebilir hale gelmektedir (35).

1916 senesinde McLean tarafınca keşfedilen heparin KPB için en önemli gelişmedir. 1953 yılında heparin, antikoagülan olarak kullanıldıktan ve protamin ile nötralize edildikten sonra ekstrakorporeal dolaşım ve açık kalp cerrahisi prosedürleri uygulanmaya başlanmış, gün geçtikçe gelişimini sürdürmüştür. Çünkü kanın ekstrakorporeal alanda saklanabilmesi için heparin gibi antikoagülan bir madde kullanılması gerekmektedir. John Gibbon, 1953 yılında ekstrakorporeal dolaşım tekniğini kullanarak 18 yaşında bir kadın hastanın atrial septal defektini onarmıştır. Bu vaka tarihe ilk açık kalp ameliyatı olarak geçmiş olup oldukça önemli bir yere sahiptir (36, 37).



*Resim Cardiac Surgery in the adult - Hessel and Edmundus 2(2003):31 üzerinden alıntılanmıştır (https://www.researchgate.net/figure/An-example-of-a-CCPB-circuit-Figure-taken-from-Cardiac-Surgery-in-the-adult-Hessel-and_fig1_44802948).

Şekil 4. Ekstrakorporeal dolaşım ve komponentleri.

3.3.2 Ekstrakorporeal Dolaşımın Kanın Hümorale ve Selüler Komponentleri Üzerine Etkileri

Ekstrakorporeal dolaşım, kan üzerinde çeşitli etkilerde bulunur;

- Hümorale Sistem Üzerine Etkileri
 - İntrinsik koagülasyon yolağında aktivasyon
 - Ekstrinsik koagülasyon yolağında aktivasyon

- Kompleman sistemi aktivasyonu
- Fibrinoliz
- Hücresel Elemanlar Üzerine Etkileri
 - Trombosit aktivasyonu, yıkımı, heparine bağlı trombositopeni ve tüketim koagülopatisine bağlı tromboz, dilüsyonel trombositopeni, trombosit fonksiyonlarında bozulma
 - Eritrositlerin mekanik maruziyet sonucu yıkımı
 - Endotel hücrelerinden enflamatuvar, antikoagülan ve prokoagülan komplemanların salınımı
 - Monositoz ve nötrofili

Endotel hücreleri antikoagülan özellikli yüzey mediatörleri aracılığı ile kanın viskozitesini sağlamakla birlikte gerekli durumlarda prokoagülan maddeler üreterek pek çok yoldan pıhtılaşma sistemini aktive ederler. Benzer şekilde uyarılarak aktive olan kan hücrelerinde de koagülasyon ve enflamasyon süreçlerinde rol alan yüzey reseptörlerinin ekspresyonu ve proteinlerin serbestleşmesi meydana gelir. KPB sırasında oluşan pek çok faktör yukarıda bahsi geçen süreçleri aktive ederek laboratuvar parametrelerinin ve kan hücre özelliklerinin normalin dışına çıkmasına sebep olur (35).

Kanın heparinize edilmesi, ekstrakorporeal sistem yüzeylerine ve cerrahi alanda meydana gelen stres komplemanları ile teması sonrası intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon kaskadı aktive olur. Ekstrakorporeal dolaşım yüzeylerine temas intrinsik yolağı aktive ederken cerrahi alanda doku teması sonucu ekstrinsik yolağı aktive olur. Bu yolağların aktive olmasında en önemli role sahip modülatör trombindir (38-40). KPB devresindeki gibi yabancı yüzeye maruz kalan kan dokusu proteolitik maddelerin üretimini başlatacaktır. Proteolitik kaskadın başlamasında rol oynayan maddeler plazma proteinlerince başlatılsa da bu durum sırasıyla pıhtılaşma, fibrinoliz ve kompleman aktivasyonu sonrası trombin, plazmin, C3a ve C5a üretimine sebep olacaktır. Ayrıca kontakt sisteminde rol alan faktör-XII, prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve c1-inhibitör protein ise trombin oluşumuna yol açmadan KPB süresince enflamatuvar yanıtı sebep olmaktadır.

Kan, homojen olmayan bir sıvının toplam hacminin (%42) önemli bir bölümünü kaplayan bir hücre süspansiyonundan oluşan, non-newton bir sıvıdır. Kanın şekilli elemanları da KPB

sürecinden etkilenmektedir. Kanın kendisi KBP esnasında dolaşımda vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgılayarak mikroemboli kaynağı olabilir. Türbülant akım, aktive olan C5b-9 kompleman sistemi ve yabancı yüzey etkisi eritrosit hemolizine sebep olabilir. Hemoliz sonucu hematokrit düşüşü saptanır. Hematokrit düşüşü beraberinde transfüzyon ihtiyacı doğurur. Ayrıca trombositlerin fonksiyonunda gelişen bozulmalar da kanamaya ve buna bağlı olarak hematokrit düşüşüne sebep olabilir. KBP esnasında sitokin salınımına yanıt olarak enflamatuvar süreç meydana gelir, vücut bu enflamasyona nötrofil ve monosit gelişimi ile yanıt verir.

Bütün bu enflamatuvar süreç; perfüzyon hatlarının yüzey alanına, aspirasyon sıvısının miktarına, kanın ekstrasvasküler alanda kalma süresine, hastanın preoperatif kondisyonuna, transfüzyon miktarına, hipotermi derecesine, kortikosteroid kullanımına ve kardiyak arrest süresine bağlı olarak şiddetli veya hafif olarak tezahür etmektedir (41-44).

3.3.3 Kardiyopulmoner Bypass ve Hematokrit Seviyeleri

KPB esnasında istenen kesin bir hematokrit seviyesi konusunda farklı görüşler mevcuttur. Düşük hematokrit seviyelerinde kan viskozitesi ve oksijen taşıma kapasitesi azalmakta ve perioperatif / postoperatif dönemde kan transfüzyon ihtiyacı artmaktadır. Teorik olarak hematokrit değeri ile vücut ısısının eşit olduğu durumda viskozite değişmez (örn. ısı 22°C ve Hct %22). Hipotermi oksijen ihtiyacını azaltır. Bu bağlamda teorik olarak düşük ısılarda düşük hematokrit ile de oksijen sunumu yeterli olacaktır. Ancak, KPB esnasındaki hematokrit seviyelerinin mortaliteye etkisi olmadığı savunulsa da %23'ün altındaki değerlerde mortalitede artış DeFoe ve ekibi tarafınca ortaya koyulmuştur. Ayrıca yüksek hematokrite sahip hastalarda postoperatif nörolojik sekel gelişiminde azlık, morbidite ve hospitalizasyon süresinde azalma gösterilmiştir (45-49).

3.4 KAN TRANSFÜZYONU

3.4.1 Kan Transfüzyonuna Giriş

Transfüzyon, çok eski bir geçmişe sahip tedavi şeklidir. Milattan önceki zamanlarda Çin'de ruhun kanda taşındığına dair inançlar mevcuttur. Mısır ve Roma kralları kan banyoları yapmıştır. Yine Romalıların güç kazanmak ve epilepsiden kurtulmak için gladyatör kanı içtiği belirtilmiştir.

Bergamalı Galen, kuduz tedavisi için köpek ya da çakal kanı içmeyi tavsiye etmiştir. Antik Norveçlilerin de epilepsi ve iskorbüt için balina kanı içtiği belirtilmiştir (50).

Transfüzyon, keşfedilen AB0 ve Rh sistemleri ve gelişen teknoloji ile birlikte bir tedavi şekli olarak önemini git gide artırmıştır. Transfüzyon tarihi incelendiğinde geçmiş yenilikler ve önemli keşiflerle doluyken bir o kadar da engeller ve istenmeyen yan etkilerle doludur. Yine de kan ve kan ürünlerinin uluslararası standartlar belirlenerek donörden alınması, komponentlerine ayrıştırılarak saklanması ve tekrar kullanılabilmesi ve ulusal kan bankaları kurulması ile birlikte transfüzyon kolay bir şekilde uygulanabilir hale gelmiştir.

3.4.2 Temel İmmunohematoloji

İmmunohematoloji, transfüzyonun altın çağını yakalamasında önemli bir yere sahip olan ve kan antijen-antikor ilişkisini inceleyen bilim dalıdır. Transfüzyon da bir çeşit organ nakli olarak kabul edilmektedir ve tıpkı organ nakilleri ya da gebelik gibi süreçlerde görülen antijen-antikor ilişkisi önemlidir. Bu bağlamda en önemli antijen sistemi 1901’de Karl Landsteiner tarafından tanımlanmıştır (51).

Karl ve arkadaşları, eritrositlerin yüzeyine yer alan ve A, B ve 0 genlerinin kontrolünde eksprese edilen antijenlerin varlığını ortaya koymuştur. A geni varlığında A antijeni, B geni varlığında B antijeni üretilir. 0 geni varlığında ise eritrosit yüzeyinde antijen üretilmemektedir.

A – B – 0 Sistemi				
	Antijen A	Antijen B	Antijen A ve B	Antijen yok
Alyuvarlar				
Plazma	Anti B	Anti A	Antikor yok	Anti A Anti B
Kan grubu	A	B	AB	0

Şekil 5. Kan grupları ve antijen-antikor ilişkisi.

Stetson ve Levine ise 1940 yılında bir başka önemli antijen sistemi olarak RhD sistemini tanımlamıştır. RhD sistemi, transfüzyon sırasında uyumsuzluğa ve yenidoğan hemolitik anemisine yol açmaktadır. Rh pozitif hastalarda eritrosit yüzeyinde D antijeni bulunmakta, negatif hastalarda ise bulunmamaktadır. Rh negatif hastalara pozitif hastalardan kan transfüzyonu gerçekleştirildiğinde D antikorları üretilmekte ve ciddi hemolitik reaksiyonlara sebep olmaktadır (52). Bu antijen sistemleri dışında birçok sistem tanımlansa da günümüzde klinik öneme sahip iki antijen sistemi AB0 ve RhD olarak kabul edilmiştir.

3.4.3 Allojenik Kan Transfüzyonu

Allojenik kan transfüzyonu, sağlıklı vericiden alınan kan ve kan ürünlerinin alıcıya transfüzyonunun tanımıdır. Önceden homolog denilse de günümüzde kan transfüzyonu bir organ transplantasyonu olarak kabul edildiği için allojenik terimi kullanılmaktadır.

Donörden alınan kan, antikoagülasyonu sağlayan ve eritrositler için koruyucu nitelikte bir solüsyon ile karıştırılarak saklanır. Tam kan için bu sıvının içerisinde sitrik asit ve glikoz gibi maddeler (CPD, CPDA-1) yer almaktadır. CPD (sitrat-fosfat-dekstroz) ile korunan tam kanın raf ömrü 21 gündür. Öte yandan CPDA-1 içerisinde adenin mevcut olup eritrositlerin adenozin trifosfat (ATP) seviyelerini koruduğu için CPDA-1 ile saklanan kanların ortalama 35-40 güne kadar raf ömrü uzamaktadır.

3.4.4 Otolog Kan Transfüzyonu

Otolog kan transfüzyonu, ulusal kan rehberinde hastanın kendisinin kanının veya kan bileşenlerinin alınıp yine kendisi için daha sonra kullanılmak üzere saklanması olarak tanımlanmıştır. Kanın alınma ve saklanma yöntemi allojenik bağış ile aynı olup tek fark donörün de hastanın kendisi olmasıdır. Bu yöntemde enfeksiyon bulaş riski yoktur. Alloimmunizasyon veya graft versus host hastalığı görülmez. Ancak her cerrahi işleme uygun değildir.

Fazla transfüzyona eğilim oluşturur, bakteriyel bulaş riski taşıyabilir. Ayrıca sıklıkla kan alımı anemiye yol açabilir (53). En sık kalp cerrahisi ve ortopedik cerrahide kullanılmaktadır.

Preoperatif Hemodilüsyon ve Preoperatif Aferez: Preoperatif hemodilüsyon ve aferez temelde aynıdır. Antikoagüle kan, cerrahi prosedürden önce alınır. Preoperatif hemodilüsyon ile hazırlanan kandan elde edilen son ürün CPD ile antikoagüle edilen tam kandır. Preoperatif aferez ise aynı şekilde hazırlanan trombosit ve plazmaya verilen isimdir. Protamin uygulaması sonrası kullanım için hazırda bekletilirler (54).

İntraoperatif Aspirasyon: Operasyon sırasında temiz cerrahi alandan aspire edilen kanın tekrar hastaya transfüze edilmesi ile karakterize bir uygulamadır. Diğer cerrahilerde toplanan kan antikoagüle edilerek tekrar hastaya verilir. Kalp cerrahisinde ise KPB sisteminin bir komponenti olarak mevcuttur ve aspirasyon ile toplanan kan rezervuardan direkt hastaya verilir.

3.4.5 Kan Transfüzyonu Uygulaması

Kan transfüzyonu temelde basit gibi görünse de birçok ölümcül komplikasyona sebep olabilir. Bu nedenle uygulama yapılırken ulusal yönetmeliklere uygun şekilde, yeterli donanım ve yetkinliğe sahip bir ekip tarafından yapıldığına dikkat edilmelidir.

-Kan transfüzyonundan önce alıcı kimliğinin teyidi yapılmalı ve AB0/Rh uyumluluğu kontrol edilmelidir.

-Kan torbasının makroskopik incelemesi yapılmalı ve hasarlı torba varlığında kan ürünü imha edilmelidir.

-Uygun transfüzyon seti kullanılmalı ve aynı hattan başka tedavi yapılmamalıdır.

-Isıtıcı ve basınç pompalarının kontrolü sağlanmalıdır.

-Transfüzyon uygun hızda yapılmalı ve alıcının vital bulguları yakından takip edilmelidir.

-Transfüzyon sonrası kan ürünü torbası uygun şekilde imha edilmelidir.

3.5 KALP CERRAHİSİ KLİNİĞİNDE KULLANILAN KAN VE KAN ÜRÜNLERİ

3.5.1 Tam Kan

400-550 mL kan, uygun dozda antikoagülan kullanılarak FDA onaylı bir kaba toplandığında tam kan elde edilmiş olur. Tam kan ortalama 150 mL plazma içermektedir. Sahip olduğu hacim sebebiyle intravasküler volüm sağlar. Donörden alındığı ilk 24 saatte kullanılırsa taze tam kan ismini alır. Taze tam kanın 1 ünitesi, ortalama 10 ünite trombosit süspansiyonuna eşdeğer hemostaz sağlayabilir (55).

Tam kan, genellikle şiddetli travmatik kanamaların resüsitasyonunda tercih edilir. Kullanımı çok nadir olmakla birlikte oksijen iletimi ve hemostaz için gerekli olan tüm komponentlerini hemen hemen fizyolojik oranlarda içermektedir. Çok düşük titrelerde anti-A ve anti-B antikorları içeren 0 grubu kanlar, kan grubu bilinmeyen travmatik hastalarda acil olarak evrensel bir şekilde güvenle transfüze edilebilir. Tam kan 35 güne kadar buzdolabında saklanabilir ve ilk 14 gün boyunca hemostatik işlevini korur. Yine de tam kan içerisindeki koagülasyon faktörleri ilk 24 saatte etkisini büyük oranda kaybeder, bu sebeple 24 saati aşan tam kan kullanımı dilüsyonel koagülopatilere sebep olabilir (56). Yapılan çalışmalar ve analizler, hayatı tehdit eden abondan kanamalarda tam kan tedavisinin bileşen tedavisine karşı üstün olmasa da en azından eşdeğer olduğunu göstermektedir (57, 58).

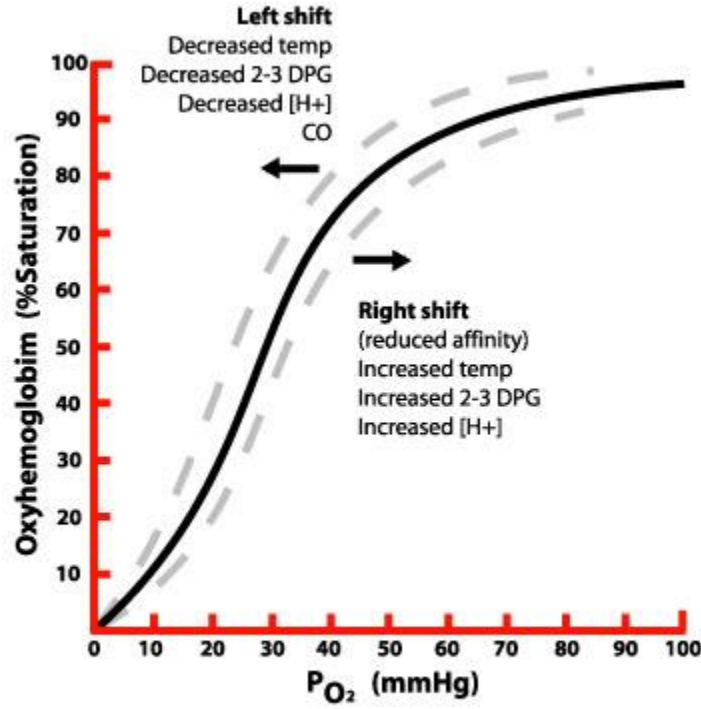
	Depolanma süresi (günler)				
Plazma dekstroz (mg/dL)	432	374	357	324	282
Plazma sodyum (mEq/L)	169	162	159	157	153
Plazma potasyum (mEq/L)	3.3	12.3	17.6	21.7	17.2
Plazma klor (mEq/L)	84	81	79	77	79
Plazma bikarbonat (mEq/L)	12.0	17.0	12.5	12.2	8
Tam kan pH	7.16	6.94	6.93	6.87	6.73
Tam kan laktat (mg/dL)	19	62	91	130	202
Plazma LDH (ünite)	296	1002	1222	1457	1816
Tam kan amonyak (mg/dL)	82	280	423	521	703
Plazma hemoglobin (mg/dL)	0.5	13.1	24.7	24.7	45.6
WBC (10^3 /mL)	7.2	4.0	3.0	2.8	2.4
Hematokrit (%)	35	36	35	36	36
RBC hemoglobin (g/dL)	12	12	12	12	12
RBC (10^6 /mL)	4.0	4.0	3.9	3.9	3.9
RBC 2,3-DPG (mmol/gHb)**	13.2	--	--	--	0.7
RBC-ATP (mmol/gHb)**	4.18	--	--	--	2.40

*CPDA-1 (sitrat fosfat dekstroz adenin-1 ile 35 güne kadar saklanabilir. CPD (sitrat fosfat dekstroz) ile kanın raf ömrü 21 gündür.

*Tablo Arslan Ö. Tarafınca yayınlanan makaleden alınmıştır (59)(<http://www.yogunbakimdergisi.org/management/folder/2004-01/images/2004-4-1-031-045Tablo2.jpg>).

Tablo 4. CPDA-1 solüsyonu kullanılarak saklanan tam kanın 1 haftalık periyotlarda bileşenlerinin ortalama ölçümleri.

Tam kan 1 ila 6 derece arasında saklanmaktadır. Kan bekledikçe faktör V ve faktör VII dışındaki faktörler etkisini yitirecek şekilde denatüre olurlar. Bekleyen kanda intrasellüler ADP ve 2,3-DPG (difosfogliserat) azalır; oksijen disosiasyon eğrisi sola kayar ve oksijen transportu zorlaşır. Ortalama 21 günlük kanda pH 7-6.7 aralığına kadar geriler. Laktat seviyesi artar ve potasyum konsantrasyonu normalin yaklaşık 10 katına kadar yükselir (32mEq/dL) (60, 61).



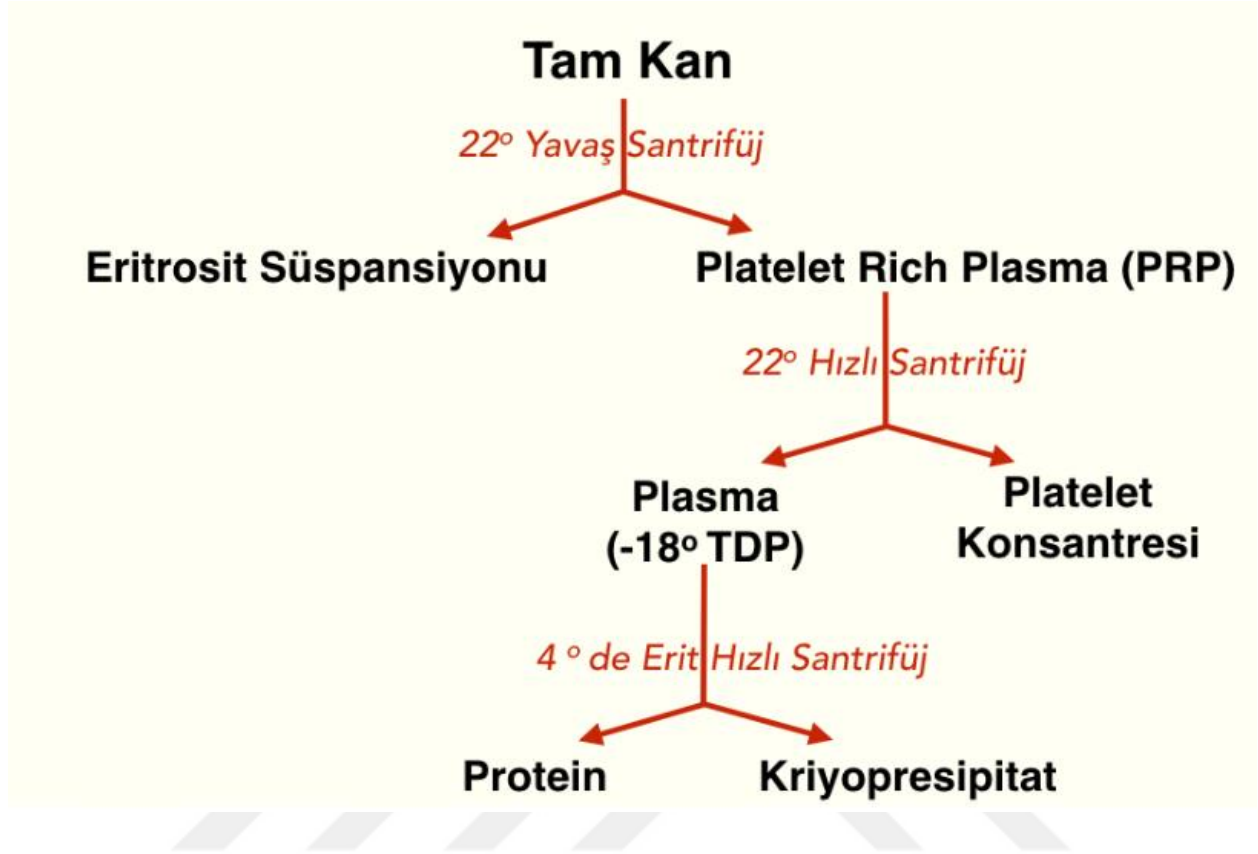
AnaesthesiaUK

*Görsel, AnaesthesiaUK isimli forumdan alıntılanmıştır
(<https://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100345>).

Şekil 6. Oksijen disosiasyon eğrisi.

3.5.2 Eritrosit Süspansiyonu

Eritrosit süspansiyonu (ES) en çok kullanılan kan ürünüdür. Tam kandan plazmanın yavaş santrifüjle ayrıştırılması sonucu elde edilir. Kabaca plazmasının 3/4'ü alınmış kana eritrosit süspansiyonu denir. ES ile birlikte bırakılan 60-90 mL plazma ya da sonradan eklenen kristalloid koruyucu çözelti (salin, adenin, fosfat, bikarbonat, glikoz ve mannitolden oluşur), eritrositlerin metabolizmasının devamı ve antikoagülasyon açısından önemli role sahiptir. Özel filtreler uygulanmadıkça lökositlerin %90'ı ve trombositlerin çoğunluğu eritrositlerle birlikte kalır (62).



*PRP: Plateletten zengin plazma. TDP: Taze donmuş plazma.

Şekil 7. Tam kandan elde edilen kan ürünleri.

Eritrositler 1 ila 6 derece arasında saklanmalıdır. Saklama süresi 21-42 gün arasında değişir. CPDA-1 ile saklanan ES'lerin raf ömrü ortalama 35 gündür. Kullanım için cross-match gereklidir.

Bir ünite ES yaklaşık 300 mL'dir. En az 154 mL, ortalama 200 mL eritrosit içerir (Hct: %50-70). 1 ünite ES kullanımı ortalama 70 kg bir erişkin hastada Hb düzeyini 1g/dL, Hct düzeyini ise %3 kadar artırır (63). Eritrosit süspansiyonu tam kana göre daha az volüme sahip olduğu için hastaya gereksiz volüm replasmanı yapılmasını önlemektedir. Özellikle KKY ve KBY hastalarında tercih edilmektedir. Ayrıca plazmanın büyük kısmı ayrıştırıldığı için hastaya plazma proteinleri ve potasyum, sodyum ve sitrat bileşenler verilmemesi hasta açısından daha güvenli hale gelmektedir (64).

Eritrosit süspansiyonu kullanım endikasyonlarından birisi semptomatik anemi, bir diğeri de klinik olarak önemli kan kaybıdır. Hastanın klinik durumu ve yaşı göz önüne alınarak Hb düzeyine

göre transfüzyon kararı verilmelidir. Volüm gereksinimi olmayan hastalarda, özellikle kardiyak sorunu olan hastalarda ES kullanılması daha uygundur. Vücut fonksiyonlarının sağlanmasında ve oksijen sunumunun yeterliliğinde kritik hemoglobin düzeyi 50g/L'dir. Hb düzeyi 60g/L'den az olan hastalarda ES replasmanı yüksek oranda gereklidir (64).

- **Tanım:**
 - 100 ml. normal salin, adenin, glukoz, mannitol (SAG-M) veya eşdeğer ek solüsyonlar eklenmiş minimal plazma içeren yaklaşık 200 ml. eritrosit
- **Hacim:**
 - Koruyucu solüsyonlarla ~ 300-350 ml.
- **İçerik:**
 - RBC: ~200 ml.
 - Plazma: ~20-30 ml. (50-90 ml.)
 - WBC: ~109
 - Hb: ~15 gr/100 ml. (1 ünite ~ 45 gr)
 - Htc: ~ %50-70
 - Antikoagülan/koruyucu sol (ACD,CPD, CPDA/SAG-M, AS-1=adsol, AS-3= nutriceL, AS-5= opticeL): 63-100 ml.
 - Demir: 200 mg/U
- **İnfeksiyon riski:**
 - Sterilize edilmediğinden plazma ya da hücrelerde bulunabilecek HIV 1/2, Hepatit B, Hepatit C, diğer hepatit virüsleri, sifiliz, malarya ve Chagas hastalığını tarayan rutin testlerle ile saptanamayan herhangi bir ajanın bulaşı mümkündür.
- **Saklama:**
 - +2/+6 °C arasında, alarmlı, ısı kontrollü, onaylı bir kan merkezi dolabında saklanmalı.
 - Saklama süresi 21-42 gün arasında değişir:
 - CPD/ACD: 21 gün
 - CPDA-1: 35 gün
 - SAG-M, ADSOL., NUTRICEL., OPTISOL.: 42 gün
 - Uygulama:
 - ABO ve Rh uygun olmalı
 - Transfüzyon öncesi CM testi yapılmalı
 - Buzdolabından çıkarıldıktan sonra 30 dk içerisinde transfüzyona başlanmalı
 - Kan torbasına asla herhangi bir tıbbi ilaç eklenmemeli
 - Transfüzyon 4 saat içinde bitirilmeli

Şekil 8. Eritrosit süspansiyonu genel özellikleri (65).

Taze Eritrosit Süspansiyonları: Orak hücreli anemi ve talasemi hastalıklarında eritrosit değişimi uygulaması için kullanılır.

Lökositlen Arındırılmış Eritrosit Süspansiyonları: Süspansiyon içerisindeki lökositlere bağlı gelişebilecek febril konvülsiyonlar, alloimmunizasyon, akciğer hasarı ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarını önlemek amacıyla belirli durumlarda lökosit azaltılması da bir seçenektir. Amerikan kan bankaları derneği standartlarına göre ES lökositlen arındırılırken işlem sonrası lökosit sayısı 5×10^6 'dan az olmalı ve eritrositlerin en az %85'i korunmuş olmalıdır (65).

Lökosit azaltılması istenilen durumlar;

- Akut ve Kronik Lösemiler,
- Aplastik Anemi,
- Konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları,
- Konjenital immun yetmezlik sendromları,
- Kök hücre nakli gerekebilecek hematolojik malignite, solid tümör, ciddi aplastik anemi veya hemoglobinopati hastaları.

Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonları: Eritrositlerin steril sıvı ile yıkanması sonucu plazma, trombosit ve lökositlerin önemli miktarının uzaklaştırılmasıyla elde edilir. Bu işlem herhangi bir zaman yapılabilir, ancak açık sistemle yıkandığından yapıldıktan sonra 24 saat içerisinde kan ürünü hastaya verilmelidir. Özellikle IgA eksikliği ya da anafilaksi geçmişi olan hastalarda tercih edilmelidir.

Işınlanmış Eritrosit Süspansiyonları: Eritrosit süspansiyonları içerisindeki lenfositler yabancı doku antijenleri taşır. Bu antijenler (HLA I-II) sayesinde yabancı dokuları tanıyarak yok ederler. Transfüzyon sonrasında yeterince çoğaldıktan sonra bu lenfositlerin hasta dokularını infiltre ederek çoklu organ yetmezliklerine sebep olması durumuna 'Graft Versus Host Hastalığı' adı verilir. Özellikle immun yetmezliğe sahip hastalarda, akut ve kronik lösemilerde, Hodgkin hastalıklarında ve yenidoğanlarda bu durumdan kaçınmak için eritrosit süspansiyonları uygun

koşullarda antijenlerinden arındırılır. Işınlama için sıklıkla Cesium (Cs-137) ya da Kobalt (Co-60) kullanılır (66).

3.5.3 Trombosit Süspansiyonu

Trombosit miktarının tam kan sayımında $150000/\text{mm}^3$ altında saptanmasına klinik olarak trombositopeni denir. Trombosit miktarında azalma beraberinde kanama bozukluğu riskini de getirmektedir. Trombosit miktarını normal değerler arasına getirebilmek için kullanılan kan ürününe trombosit süspansiyonu denir.

Trombosit süspansiyonu donörlerden aferez cihazı kullanımıyla ya da tam kandan santrifüjleme gibi çeşitli yöntemlerle elde edilir. Tam kandan trombosit elde edebilmek için 2 kez santrifüj işlemi uygulamak gereklidir. Aferez trombosit süspansiyonu hazırlamak için donörden alınan kan antikoagüle edilerek aferez makinesi yardımı ile trombositler tek santrifüjde eritrosit ve plazmadan ayrıştırılır. Oda havasında saklanmalı ve yatay olarak sürekli çalkalanmalıdır. Elde edildikten sonra kısa süre içerisinde kullanılması önerilmektedir.

Tam kandan ayrıştırılan trombositler tek başına random trombosit adıyla ya da kan bankasında havuzlanarak havuz trombosit adıyla kullanılmaktadır. Her bir random trombosit hacmi ortalama 50-70 ml olup 5.5×10^{10} trombosit içerir. Aferez cihazı aracılığıyla tek donörden toplanan trombosit konsantrisi ise ortalama 200 ml hacme sahip olup 3×10^{11} trombosit içermektedir. Bu da yaklaşık 5-6 ünite random trombosite eşdeğerdir (65).

Aferez trombosit konsantrileri; hastaya daha az volüm verilmesi, hastalık ublaşma riskinde azalma, daha az laboratuvar işlemi uygulaması, lökositleri ayrıştırmak adına filtre kullanımına ve lökosit transfüzyonu sonrası gelişecek komplikasyon riskinin en aza indirilmesi konusunda random trombosite göre daha avantajlıdır.

Trombosit süspansiyonları özellikle yoğunbakımda yatan hastalarda sıklıkla gelişen trombositopeni durumunda kullanılır. Ayrıca;

- Kanama veya pıhtılaşma bozukluğu olmayan hastalarda $10000/\text{mm}^3$,
- Kanaması olmayan ancak pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda $20000/\text{mm}^3$,

- Kanaması olan, DIC gelişen ya da cerrahi işleme alınacak hastalarda $50000/\text{mm}^3$,
- Göz ya da kranial operasyon geçirecek hastalarda $100000/\text{mm}^3$ altında olması durumunda,
- Masif kan transfüzyonu yapılan hastalarda,
- Konjenital ya da ilaca bağlı (ASA, klopidoğrel vb.) trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda,
- Kalp cerrahisi geçirecek hastalarda kullanılmaktadır (67, 68).

3.5.4 Taze Donmuş Plazma

Tam kanın santrifüj edildikten kısa süre sonra -18 derecede dondurulması sonucu TDP elde edilir. Koagülasyon faktörleri, immunglobülinler ve albümin içerir. -18 derecede 1 yıla kadar raf ömrü vardır. Eritilen TDP oda havasında en fazla 4 saat, buzdolabında 24 saat saklanabilir (69).

TDP özellikle pıhtılaşma faktörlerini yerine koymak için kullanılır. Özellikle;

- Kanayan hastalarda çoklu pıhtılaşma faktörü eksikliğinde,
- Kalıtsal olarak tek faktör eksikliği bulunan hastalarda faktör konsantrasyonu temininde sorun yaşanması durumunda,
- TTP tanısı alan ve plazmaferez yapılan hastalarda,
- Varfarin kullanan hastalarda kanama gelişmesi durumunda,
- Majör travma veya masif transfüzyon hastalarında dilüsyonel koagülopatiden kaçınmak amacıyla,
- Herediter anjionörotik ödem hastalarında kullanım endikasyonu bulunmaktadır (70).

TDP 1-6 derecede eritilir ve santrifüj edilirse bir çökelti elde edilir. Bu çökelti plazmayla karıştırılarak dondurulur ve böylelikle **kriyopresipitat** elde edilir. İçeriğinde fibrinojen, fibronektin, faktör VII, faktör XIII ve vWF bulunur ancak TDP'ye göre daha patojendir (71). Özellikle von Willebrand hastalarında akut kanama durumunda, Hemofili A hastalarında, hipofibrinojenemi durumlarında ve fibrin yapıştırıcı etkisiyle cerrahi alandaki adezyonlarda kullanılır (72).

- Tanım: Tam kan donasyonunu izleyen ilk 6 saat içinde tam kandan ayrılmış ve hızla -25 °C ya da daha alt ısıda soğutulmuş hazırlanmış plazma
- İçerik:
 - Normal plazma düzeylerinde stabil pıhtılaşma faktörleri (400 mg fibrinojen ve 1 IU/ml. diğer tüm faktörler), albümin ve immünoglobulin içerir
 - Doğal antikoagülanlar (PC, PS, AT)
- Ünite: Normal torba 200–300 ml. hacmindedir
- Enfeksiyon riski:
 - Eğer işleme tabi tutulmuyorsa eritrosit süspansiyonu gibidir.
 - Metilen mavisi/ultraviyole (UV) ışık gibi inaktivasyon uygulanıyorsa risk çok düşüktür
- Saklama: -18/-25 °C'de 1 yıl
 - Kullanılmadan önce kan merkezinde plazma eritici cihazlar ile 30–37°C arasında eritilmelidir.
 - Çözündükten sonra buzdolabında +2 ile +6°C arasında 24 saat saklanabilir.
- Endikasyon:
 - Multipl pıhtılaşma faktör eksiklikleri
 - Kronik karaciğer hastalığı
 - Kumadin aşırı dozu
 - Masif transfüzyon
 - Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu (DIK)
 - Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
- Dozaj: 10–20 ml./kg
- Uygulama:
 - ABO uyumu olmalıdır.
 - Rh uyumu aranmaz.
 - Transfüzyon öncesi çapraz karşılaştırma testi gerekmez.
 - Eritildikten sonra 6 saat içinde kullanılmalıdır (Labil pıhtılaşma faktörleri hızla parçalanır)
 - Işınlama ve filtrasyon önerilmez.

Şekil 9. TDP özellikleri (65).

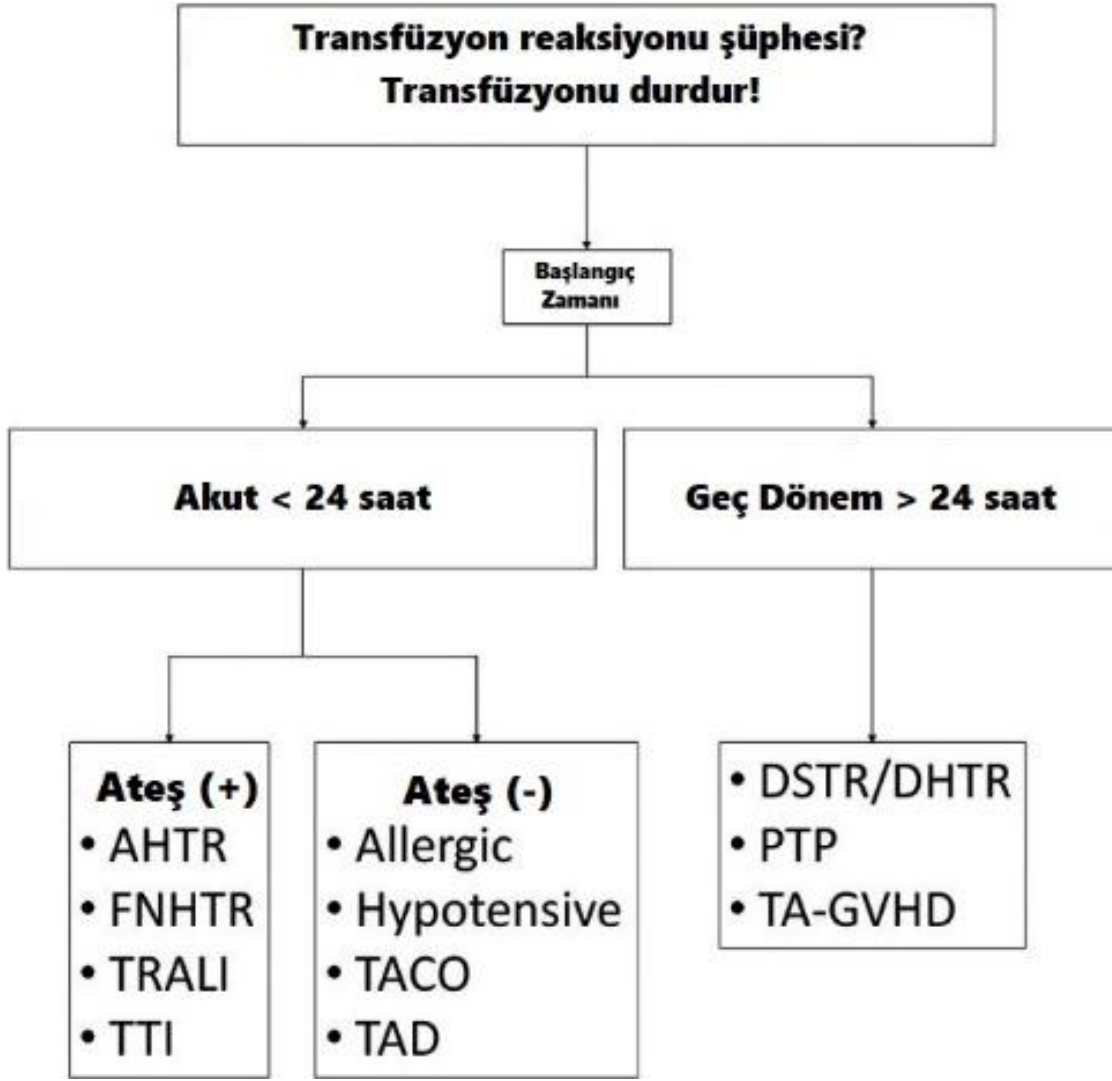
3.6 KAN TRANSFÜZYONUNUN YAN ETKİLERİ VE KOMPLİKASYONLARI

3.6.1 Genel Bilgiler

Teknolojik gelişmeler, insan genomunun daha iyi anlaşılması ve immunoematoloji alanındaki yenilikler transfüzyon tedavisini kolaylaştırmıştır. Yine de her 100 transfüzyonda bir yan etki gözlenmekte olup 200.000 transfüzyonda bir bu yan etki ölümle sonuçlanmaktadır (73).

Transfüzyon yan etkilerinden kaçınmak için doğru uygulama yapmak hekim ve hemşire sorumluluğundadır. Alıcının doğru kişi olup olmadığını kontrol etmek, uygulamadan önce kan ürünü torbasını kontrol etmek gibi basit önlemler komplikasyonları azaltmak adına en temel ve önemli basamaktır. Özellikle renk değişikliği, kıvam değişikliği ve çökelti oluşumu gibi durumlara karşı dikkatli olunmalı ve kan ürünü hastaya uygulanmadan kan bankasına iade edilmelidir. Aynı setten %0.9 NaCl dışında herhangi bir ilaç ya da solüsyon kullanılmamalı, özellikle Ringer Laktat veya kalsiyum içeren solüsyonlardan kaçınılmalıdır (65).

Transfüzyon reaksiyonları uygulama esnasında hemen gelişebileceği gibi uygulama sonrası da etkisini gösterebilir. Transfüzyon sırasında ya da ilk 24 saatte gelişen yan etkiler erken reaksiyon olarak tanımlanır.



*AHTR: Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, FNHTR: Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu, TRALI: Transfüzyona bağlı akut akciğer hastalığı, TTI: Transfüzyona bağlı enfeksiyon, TACO: Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi, TAD: Transfüzyona bağlı nefes darlığı, DSTR/DHTR: Gecikmiş serolojik/hemolitik transfüzyon reaksiyonu, PTP: Posttransfüzyon purpura, TA-GVHD: Transfüzyona bağlı graft versus host hastalığı.

*Algoritma Shmookler AD. ve Flanagan MB. tarafınca yayınlanan makaleden alıntılanmıştır (74).

Şekil 10: Transfüzyon komplikasyonları.

3.6.2 Erken Transfüzyon Reaksiyonları

3.6.2.1 İmmunolojik Reaksiyonlar

Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR): Uygunsuz kan transfüzyonunu takiben gelişen intravasküler hemolizle karakterize seyreder. Çoğunlukla eritrosit süspansiyonuna bağlı gelişir. Sıklıkla yanlış kan kullanımından, daha nadir olarak da kan ürünü ile birlikte uygulanmaması gereken tedaviler uygulandığında ortaya çıkar. Donörün eritrositlerindeki herhangi bir antijen ile alıcının bu antijene karşı geliştirdiği antikor eşleşmesi sonucu görülür. Bu bağlamda alıcının immünitesi, antikor düzeyi ve mevcut kan hastalığı belirleyici faktördür.

AHTR ortalama 38.000 transfüzyonda bir görülür. Gelişen reaksiyonun mortalitesi %25 ila %40 arasında değişmektedir. Transfüzyon başladıktan birkaç dakika ya da birkaç saat sonra huzursuzluk, baş ağrısı, ateş, titreme, kusma, göğüs ve sırt ağrısı, nefes darlığı, taşikardi ve kaşıntı gibi semptomlar görülür. Bu semptomların varlığında transfüzyon acilen sonlandırılmalı, hemoliz varlığını anlamak için laboratuvar testleri (tam kan sayımı, LDH, bilirübin düzeyleri, haptoglobin) yollanmalıdır. Bu hastalarda sıklıkla direkt Coombs testi pozitif görülür (75, 76).

İntravasküler Hemoliz	
LDH	Çok artmış
Bilirübin	Artmış
Haptoglobin	Düşük
Hemoglobinüri	Var
Hemoglobinemi	Var
Hemosiderinüri	Var

*LDH: Laktat dehidrogenaz.

Tablo 5. İntravasküler hemoliz varlığında tanı koymaya yarayan bazı kan parametreleri.

Hastaya hızlıca serum fizyolojik infüzyonu başlanmalı ve ABY'den korunmak amacıyla idrar volümünün 100 mL/saat üzerinde tutulması amaçlanmalıdır. Bu hastalarda furosemid tedavisi (40-120 mg IV) veya mannitol infüzyonu (%20, 30 mL/m²/saat) faydalıdır. Bikarbonat tedavisi (40-70 mEq/saat) idrarı alkali hale getirerek distal tübülde çökeltme olmasını önleyebilir. Ağır olgularda yüksek doz steroid, oksijen ve kardiyak outputu korumak amacıyla inotrop tedavi verilebilir. Masif intravasküler hemoliz varlığında eritrosit değişimi düşünülmelidir (76, 77).

Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR): En sık görülen reaksiyonlardan birisidir. Transfüzyonu takiben yarım saat ile bir saat arasında görülür. Baş ağrısı ve vücut ısısında 1 derecelik artış önemli bulgulardır. Transfüze edilen kan ürünlerine karşı gelişen

immunreaksiyonlara bağılı olup daha önce transfüzyon yapılmış olması önemli bir predispozan faktördür. Tedavide antipiretikler yeterlidir. Ateş düşürüldükten sonra transfüzyona devam edilebilir.

Bu hastalarda histamin salınımı olmadığından tedavide antihistaminiklerin yeri yoktur. Ancak FNHTR'den kaçınmak isteniyorsa transfüzyon öncesi antipiretik ve/veya kortikosteroidler ile premedikasyon yapılabilir (78, 79).

Alerjik ve Anafilaktik Reaksiyonlar: Sıklıkla transfüzyonun ilk 4 saati içerisinde gerçekleşir. Trombosit transfüzyonu sonrası daha çok görülür. 100 transfüzyonda bir ürtiker görülürken 40000 transfüzyonda bir anafilaktik reaksiyon görülür. Hastalarda kaşıntı, kızarıklık ve döküntü görülür (80).

Hafif alerjik reaksiyonlarda antihistaminik tedavi yeterlidir. Transfüzyona devam edilebilir. Bulguların tekrarlaması ve/veya şiddetlenmesi durumunda transfüzyon durdurulmalıdır. Anafilaksi gelişmesi durumunda transfüzyon durdurularak hızla intramusküler adrenalin uygulanmalıdır. Bronkodilatör tedavi, intravenöz glukokortikoid veya intravenöz antihistaminik tedavi uygulanabilir (81, 82).

Ciddi alerjik reaksiyon gelişen hastalar bilgilendirilmeli, bu hastalara transfüzyon öncesi premedikasyon uygulanmalı, yıkanmış kan ürünü kullanılmalıdır.

Transfüzyona Bağlı Akut Akciğer Hasarı (TRALI): Kan ürünü verildikten sonra ilk 6 saatte kendisini gösterir. Takipne, siyanotik değişiklikler, nefes darlığı ve ateş ile karakterizedir. 5000 transfüzyonda bir görülür. Bilateral pulmoner ödem tablosu oluşturur. Oskültasyonla akciğer sesleri azalmış olup yaygın krepitasyonlar duyulur. PaO_2/FiO_2 oranı 300 mmHg'nin altındadır. Akciğer filminde yaygın infiltrasyon görülür.

TRALI gelişiminde en önemli etkenlerin anti-human lökosit antijen (HLA) ve anti-human nötrofil antijeni (HNA) antikorlarına karşı akciğerde reaktif değişiklikler oluşması olduğu düşünülmektedir.

Spesifik tedavisi yoktur. Hastalar ARDS olgularından daha selim bulgular gösterir. Ağır hipoksemi varlığında mekanik ventilasyon desteği sağlanabilir. Diüretik tedavi etkili değildir.

Özellikle hipotansif hastalara diüretik tedavi verilmemelidir. Kortikosteroidlerin etkinliği tartışmalıdır (81, 83, 84).

3.6.2.2 Non-immunolojik Reaksiyonlar

Dolaşım Yüklenmesi: Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi olarak da tanımlanır. Transfüzyon bitiminden sonra 6 saat içerisinde gelişen nefes darlığı, biyokimyada proBNP, akciğer filminde pulmoner ödem bulguları veya sol kalp boşluklarında genişleme mevcut hale geldiğinde dolaşım yüklenmesi akla gelmelidir. Genelde fazla hacimde kan ürünü kullanımı sonrasında, kalp ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenir.

Hastada yüklenme bulguları fark edildiğinde oturur pozisyona getirilmeli, transfüzyon durdurulmalı, oksijen ve diüretik desteği sağlanmalıdır. Bu tip hastalara transfüzyon esnasında diüretik tedavi uygulanması yarar sağlar (84, 85).

Hava Embolisi: Kan açık sistemle verildiğinde hava embolisi gelişebilir. Bu durumda hastanın baş tarafı aşağı gelecek şekilde pozisyon verilmelidir.

Metabolit Toksisitesi: Kan bankasında saklanan kanlarda potasyum düzeyi zaman geçtikçe yükselir. Beklemiş kan kullanımı hiperkalemiye sebep olabilir. Ayrıca antikoagülan olarak kullanılan sitrat, karaciğerde metabolize olur ve şokta, karaciğer yetmezliğinde miktarı artar. Artmış sitrat düzeyi hipokalsemiye sebep olabilir.

Hipotermi: Fazla miktarlarda soğuk kan ürünü verilmesi hastalarda hipotermiye sebep olabilir. Hipotermiden kaçınmak için önceden verilecek kan ürününü oda ısısına getirmek basit ve etkili bir çözümdür.

Enfeksiyon Bulaş: Kan ve kan ürünleri ile en çok bulaş viral bulaşlardır. Özellikle hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan immun yetmezlik virüsü (HIV-1/2) en fazla sorun teşkil eden viral bulaşları meydana getirmektedir. Daha az sıklıkla insan T lenfosittik virüsleri (HTLV-1/2), hepatit A virüsü (HAV), hepatit D virüsü (HDV), parvovirüs B19, CMV, Epstein-Barr virüs (EBV) ve insan herpes virüs (HHV-6/8) bulaşları görülebilir. Viral bulaş dışında bakteriyel bulaş da görülebilmekte olup çok nadirdir. Özellikle bakteriyel bulaş sonrası hastada sepsis tablosu görülebilir (86).

Bakteriyel Kontaminasyon: Transfüzyon yapılacak üründe bakteri hücresi varlığında enfekte kanın transfüzyonu sonrası yüksek ateş, bulantı, kusma ve hipotansiyon ile kendini şok tablosunda belli eden ve günümüzde nadir karşılaşılan bir komplikasyondur. Trombosit replasmanında ES replasmanına göre daha sık gözlenir. Bu durumda transfüzyon hemen durdurulmalı ve IV antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. IV antibiyoterapinin karakterini belirlemek için hastadan ve verilen kan ürününden bakteriyel identifikasyon için test numuneleri alınmalıdır. Kan ürününde üreme olması durumunda hasta negatif dahi olsa tedavi başlanması şarttır (65, 70).

3.6.3 Geç Transfüzyon Reaksiyonları

Post-transfüzyon Purpura: Trombosit süspansiyonu transfüzyonunu takiben yaklaşık 1 hafta sonra gelişen trombositopeni ile karakterize ve nadir görülen bir durumdur. Lokalize kanama ve intrakraniyal kanama aralığında farklı şiddette ortaya çıkabilir. İmmun yanıtı bağlı olarak, özellikle gebelik sonrası alloimmunize olan HPA-1a negatif bireylerde insan trombosit antijenine (HPA) karşı geliştiği düşünülmektedir.

Destek tedavisi yanında IVIG, steroid ya da plazmaferez de seçenekler arasındadır. Bu durumdan kaçınmak için alınacak en basit önlem yıkanmış kan ürünü kullanmaktır (87).

Transfüzyona Bağlı Graft Versus Host Hastalığı (TA-GVHD): Nadir görülen ancak yüksek mortaliteye sahip bir komplikasyondur. Genellikle immün sistemi baskılanan hastalarda transfüzyon ile aktarılan lenfositlerin alıcı vücuduna girişi ile gerçekleşir. Prematür yenidoğanlar, doğumsal ya da edinsel immün yetmezliği bulunan hastalar, immünsüpresif ilaç kullanan hastalar ve nadiren de olsa sağlıklı bireylerde görülebilir.

Özellikle verici ile alıcı akraba ise HLA halotipleri arasında benzerlik ve buna bağlı GVHD gelişimi bildirilmiştir. Genel olarak deri döküntüsü, ishal ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. İlerleyen süreçte kemik iliğinde hipoplazi ve pansitopeni izlenir. İmmün sistemin baskılanması ve genel durum bozukluğu sonucu yüksek oranda mortalite ile sonuçlanır (88, 89).

Standart bir tedavi tanımlanmamıştır. Hastaların ölüm sebebi genelde enfeksiyona bağlı olduğundan ampirik geniş spektrumlu antibiyoterapi uygulanabilir (90).

3.7 AÇIK KALP CERRAHİSİ VE KAN TRANSFÜZYONU

3.7.1 Genel Yaklaşım

Kardiyak cerrahide sıklıkla preoperatif ya da postoperatif anemi görünmektedir ve transfüzyon ile tedavi edilir. Anemi görülmesinde en sık sebep de hemodilüsyondur. Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda ortalama kan ürünü kullanımı 5 üniteye kadar çıkmaktadır. Kan transfüzyon tedavisinin getirdiği yan etkiler, transfüzyonda standart ilkeler belirlenmesi ve maliyet çalışmaları sebebiyle transfüzyon gerekliliği için hemoglobin ve hematokrit değerleri dışında hastanın klinik gözlemi daha ön plana taşınmış olup kan kullanımı gün geçtikçe minimal seviyeye getirilmiştir.

Fazla kan ve kan ürünü kullanımı mortalite ve morbiditeye sebep olsa da ikinci ve daha fazla opere olan hastalarda, kadın hastalarda ve ileri yaş hastalarda hala kan transfüzyon gereksinimi yüksektir (91).

Hafif normovolemik anemi ameliyat sonrasında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Hastalarda klinik bulgu olmadığı sürece tolere edilebilir, ancak bazı kliniklerde genel yaklaşım hematokrit seviyesini erişkin hastalarda %30'un üzerinde tutmaya çalışmaktır.

Kanama / transfüzyon açısından hastayla ilişkili faktörler	Kanama / transfüzyon açısından prosedürle ilişkili faktörler	Kalp cerrahisinde kanamaya bağlı reoperasyon için risk faktörleri
İleri yaş (>70)	Kanayarak ameliyat yapan cerrah	İleri yaş
Kadın cinsiyet	Uzamuş KPB süresi	Düşük VKİ
Düşük VKİ	Reoperasyon	Yüksek Euroscore
Preoperatif anemi	Acil cerrahi	Preoperatif yüksek kreatinin
Preoperatif trombositopeni	Operasyon tipi	Diabetes mellitus
Reoperatif antitrombotik tedavi	KPB sonrası artmış protamin ihtiyacı	Koroner greftleme dışındaki cerrahiler
Preoperatif koagülopati	Artmış cell-saver volümü	Artmış greft sayısı
Preoperatif infarktüs-kardiyojenik şok-konjestif kalp yetmezliği veya kötü sol ventrikül fonksiyonu	İntraoperatif otolog donasyon	Uzamuş KPB süresi
Böbrek yetmezliği	KPB sırasında transfüzyon ihtiyacı (en düşük hematokrit düzeyi)	Nonelektif cerrahi
İnsülin bağımlı veya yetişkin başlangıçlı diabetes mellitus	Volüm genişletici olarak polimerize nişasta kullanımı	Preoperatif antitrombotik ilaç kullanımı
Periferik vasküler hastalık	Transfüzyon algoritminin ve yatakbaşı koagülasyon testlerinin eksikliği	
Sepsis	Yoğun bakımda düşük vücut ısı	
Karaciğer yetmezliği veya hipoalbuminemi		

**Görsel 2019 yılında Türkan Kudsioglu ve Serkan Ertugay'ın editörlüğünü yaptığı Hasta Kan Yönetiminde Ortak Görüş kitabından alıntılanmıştır*
[\(\[https://www.gkda.org.tr/dosyalar/Hasta_Kan_Yonetimi_Ortak_Gorus_Kitabi.pdf\]\(https://www.gkda.org.tr/dosyalar/Hasta_Kan_Yonetimi_Ortak_Gorus_Kitabi.pdf\)\)](https://www.gkda.org.tr/dosyalar/Hasta_Kan_Yonetimi_Ortak_Gorus_Kitabi.pdf).

Tablo 6. Kalp cerrahisinde kanama, transfüzyon ve reoperasyon açısından predispozan faktörler.

3.7.2 Preoperatif Yaklaşımlar

Hastaların operasyondan önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi kanama risk değerlendirmesi için önemlidir. Özellikle trombosit fonksiyonlarını bozan kan sulandırıcı ilaçların operasyonda gelişecek kan kaybını etkilediği bilinmektedir.

Asetilsalisilik asit kullanımı bu konuda önemlidir. Kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda ASA kullanımı yaygındır. ASA kullanan hastalarda ES dışındaki kan ürünlerinin kullanımı daha yaygındır. Klasik bilgi olarak bu hastalarda daha çok kan ürünü kullanılması beklenir. Ancak

yapılan son çalışmalarda ASA kullanan hastalarda kanama riskinde ve transfüzyon ihtiyacının artışı, yüksek riskli hastalar dışında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (92).

Varfarin ve yeni nesil antikoagülan kullanan ilaçların spesifik bir kontrendikasyonu yok ise operasyondan önce kesilerek gereklilik halinde hastanın düşük molekül ağırlıklı heparin ile takibi önerilmektedir. Varfarin için ortalama 4-5 gün öncesinden ilacın kesilmesi önerilmektedir (93). Özellikle yeni nesil oral antikoagülanlardan klopidoğrelidin 5 gün öncesinde kesilmiş olması önerilir (94).

3.7.3 Otolog Kan Transfüzyonu ve Rekombinant Tedaviler

Otolog kan transfüzyonu tanımı daha önce de yapılmış olup hastalarda uygulanabilmektedir. Özellikle preoperatif kan değerleri normal sınırlarda ve fiziksel kondisyonu yeterli hastalarda kan transfüzyonunu azaltmak için uygulanabilir. Ciddi sol ana koroner arter ve eşleniği olan darlıklarda, aktif göğüs ağrısı bulunan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ve kritik aort stenozunda doku oksijen sunumu kısıtlı ve önemli olduğu için otolog kan transfüzyonu uygulanmamalıdır (95, 96). Ayrıca endokardit hastalarında da sepsis gelişiminden korunmak adına otolog kan transfüzyonu yapılmaz. Malignitesi bulunan hastalarda da otolog kan transfüzyonu kontrendikedir.

Otolog kan transfüzyonu dışında rekombinant tedaviler de mevcuttur. Operasyon öncesi rekombinant eritropoetin tedavisi uygulananlara eritrosit miktarı artırılabilir. Özellikle Yehova Şahitleri'nde kullanılabilen bu yöntem gerek uzun dönemde etki göstermesi, gerekse yüksek maliyete sahip olması sebebiyle çok sık kullanılmamaktadır.

3.7.4 Kanama Kontrolünde Farmakolojik Stratejiler

Kalp cerrahisi, kanamanın en sert halinin gözlemlendiği cerrahi olması sebebiyle operasyon boyunca hastanın kanamasını kontrol altına alacak ya da azaltacak bazı medikal ajanlara başvurulmaktadır. Bunların en bilinenleri epsilon aminokaproik asit, traneksamik asit ve aprotinindir.

Epsilon Aminokaproik Asit: Akut kanamalarda kullanılan bir medikal ajandır. Yüksek fibrinolitik aktivite ile gelişen kanamalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş ve onay almıştır.

Özellikle uzamış cerrahi operasyonlarda ya da komplikasyon kanamalarında, hematolojik hastalıklarda, hepatik sirozlarda ve neoplastik hastalıklarda kullanılır (97). DIC varlığında kullanımı kontrendikedir (98).

Aminokaproik asit, lizin analogu olup plazminojene yarışmalı olarak bağlanır. Böylelikle plazminojenin fibrin ile bağlanmasını engeller ve plazmin oluşumunu azaltır. Böylelikle fibrinoliz yolağında engelleyici ajan olarak görev görür (99).

Genellikle majör yan etki gözlenmese de miyalji, hipotansiyon, ödem, tromboz ve enjeksiyon yerinde reaksiyon ve nekrozlara sebep olabilmektedir. Ek olarak diyare ve mide bulantısı da şikâyetler arasındadır. Uzun dönem kullanımlarda iskelet kas sisteminde zayıflama ve kaslarda nekroz nadir de olsa gözlenmiştir (100).

Traneksamik Asit: Günümüzde mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair çalışmaların varlığı ile birlikte üzerindeki ilginin arttığı ve sıkça kullanılan bir medikal ajandır. Onaylanmış endikasyonları ağır menstürel kanama ve hemofili hastalarında kısa dönem işlemler için kanama profilaksisidir (101). Aminokaproik asit gibi bir lizin analogu olup aynı mekanizma ile kanama üzerinde etki göstermektedir. Özellikle KPB sonrası gelişen koagülopatiye bağlı kanamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (102).

Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda 10 mg/kg yükleme dozu sonrası 1 mg/kg/h şeklinde infüzyon ile doza devam edilir (103).

Traneksamik asit; allerji, intrakranial kanama, bilinen renk körlüğü, arteriyel ya da venöz tromboembolizm öyküsü varlığında ya da aktif tromboembolik olay varlığında kullanılmamalıdır (101).

Aprotinin: Düşük molekül ağırlıklı bir serin proteaz inhibitörüdür. Nonspesifik olduğu için pıhtılaşma kaskadının birçok elemanı üzerinden etkisini gösterebilir. Traneksamik asitten farklı olarak doz-yanıt profiline sahiptir. Günümüzde yalnızca miyokardiyal revaskülarizasyon hastalarında onaylı kullanım alanı mevcuttur (104).

3.7.5 Kalp Cerrahisinde Transfüzyon Komplikasyonları

Kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım sürecinde, hastada gelişen kanamaya bağlı olarak meydana gelen volüm açığını kapatmak ve hematokrit seviyesini belirli bir düzeyde tutarak dokulara oksijen sunumunun devamını sağlamak için sıklıkla kan ve kan ürünleri kullanılır. Ancak kan ve kan ürünü kullanımının yan etkileri kardiyak hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda artırmaktadır.

Özellikle preoperatif anemi ve bu sebeple yapılan fazla transfüzyon sonucu hastalarda görülen mortalite ve morbiditenin anlamlılığı ortaya koyulmuştur. Bu çalışmalarda kalp cerrahisi geçiren hastalara bir ünite kan transfüzyonunun bile anlamlı derecede zararlı olduğu tartışılmaktadır. Özellikle akut renal yetersizlik, uzamış entübasyon süresi, postoperatif enfeksiyon yatkınlığı ve nörolojik sekel görülme olasılığı anlamlı olarak fazla belirtilmiştir (105, 106).

Bununla birlikte 101 bin hastada yapılan geniş çaplı bir metaanalizde, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda trombosit transfüzyonu incelenmiştir. Bu çalışmada optimizasyon sağlandıktan sonra trombosit transfüzyonunun perioperatif komplikasyonlar ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır (107).

4. YÖNTEM

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya kardiyopulmoner bypass altında opere edilen 95 hasta dahil edildi. Hastaların 63'ü erkek, 32'si kadındı. Bütün hastalara elektif şekilde açık kalp cerrahisi uygulandı. Postoperatif dönemde kanamaya bağlı reoperasyona alınan ve bilinen herhangi bir hematolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

4.2 Yöntem

Hastalar preoperatif olarak değerlendirildi. Bütün hastalar için yatış anında hemoglobin, hematokrit, platelet, MCV, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, c-reaktif protein, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, LDH, GGT) incelendi. Kalp tepe atım hızları ölçüldü. Ekokardiyografik görüntüleme ile hastaların ejeksiyon fraksiyonları (EF) dökümanite edildi. Bilinen tiroid hastalığı sebebiyle takipli hastalarda tiroid fonksiyon testlerine (TSH, sT₃, sT₄) bakıldı. Kalp tepe atımı yüksek hastalarda tirotoksikoz varlığı değerlendirildi.

Demir eksikliği tanımlanan hastalara operasyondan 1 hafta önce 1000 mg ferrik karboksimaltoz (2 flakon), 100 cc NaCl %0.9 içerisinde 30 dakikada bitecek şekilde uygulandı. Vücut kitle indeksi göz önüne alınarak gerekli görülen hastalarda ek olarak ilk dozdan bir hafta sonra 500 mg ferrik karboksimaltoz uygulandı. Operasyon öncesinde kan ürünü kullanılan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Demir eksikliği tanımlanmayan hastalara herhangi bir anemi tedavisi uygulanmadı. Hastalar tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar olarak iki ana grupta; eşlik eden faktörler, uygulanan cerrahi türü ve hastalıklara bağlı olarak farklı alt gruplarda değerlendirildi. Operasyona alınan hastaların hepsinde insensible kayıplar hariç tüm kan kayıpları ve kardiyopulmoner bypass esnasında ölçülen değerler (uygulanan heparin miktarı, operasyon süresi, kardiyopulmoner bypass süresi, klemp süresi, postoperatif kardiyopulmoner bypass dengesi ve operasyon esnasında uygulanan kan ürünü miktarı) kaydedildi.

Operasyon sonrası hastaların yoğun bakım takibi süresince gelişen drenaj takibi yapıldı. Kullanılan kan ve kan ürünü miktarı kaydedildi. Yoğun bakım yatış süreleri, entübe kalış süreleri

ve toplam hastane yatış süreleri kaydedildi. Postoperatif 1. ve 10. Günlerde hematokrit, hemoglobin, platelet ve CRP değerleri izlendi.

4.3 Veri Analizi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, , Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Bu çalışma Nisan 2019 – Nisan 2022 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Kliniğinde opere edilen 32 kadın ve 63 erkek hasta ile yapılmıştır.

		Min-Mak		Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		21.0	- 89.0	61.0	61.2 ± 12.4
Cinsiyet	Kadın				32 33.7%
	Erkek				63 66.3%
Boy		150.0	- 186.0	167.0	167.4 ± 8.5
Kilo		40.0	- 113.0	75.0	74.6 ± 12.2
BMI		14.9	- 47.1	26.2	26.7 ± 4.3

*BMI: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri.

Hastaların yaşları 21 ile 89 arasında değişmekte ve ortalaması 61.2 ± 12.4 'tür. Boy ve kiloları tabloda belirtildiği şekilde olup vücut kitle indeksleri en düşük 14.9, en yüksek 47.1'dir.

	n	%
Tanı		
Triküspit Kapak Hastalığı	2	2.1%

İskemik Kalp Hastalığı	55	57.9%
Aort Kapak Hastalığı	16	16.8%
Enfektif Endokardit	8	8.4%
HOKMP	5	5.3%
Mitral Kapak Hastalığı	22	23.2%
Asendan Aort Anevrizması	2	2.1%
Atrial Septal Defekt	1	1.1%

*HOKMP: Hipertrofik Obstüktif Kardiyomiyopati.

**Bazı hastaların birden fazla tanısı mevcuttur.

Tablo 8. Hastaların tanıları.

Hastalara farklı tanımlarla açık kalp cerrahisi prosedürleri uygulanmış olup en büyük grubu iskemik kalp hastalığı oluşturmaktadır (%57). Eş zamanlı tanımlara sahip hastalar eş zamanlı olarak endikasyon dahilinde uygun prosedürler altında opere edilmiştir.

		n	%
Ek Hastalık	Yok	9	9.5%
	Var	86	90.5%
KOAH		5	5.3%
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu		10	10.5%
Periferik Arter Hastalığı		6	6.3%
Romatolojik Hastalıklar		3	3.2%
Malignite		12	12.6%
Atrial Fibrilasyon		6	6.3%
Nörolojik Hastalık		9	9.5%
Kronik Böbrek Yetmezliği		9	9.5%
Hipertansiyon		60	63.2%
Kronik Kalp Yetmezliği		6	6.3%
Diabetes Mellitus		41	43.2%
Hiperlipidemi		7	7.4%
Covid		5	5.3%
İlaç Kullanımı	Yok	61	64.2%
	Var	34	35.8%
Brilinta		1	1.1%
Clexane		15	15.8%
Coumadin		7	7.4%
Eliquis		1	1.1%

<i>Plavix</i>	10	10.5%
<i>Xarelto</i>	1	1.1%

*KOAHA: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tablo 9. Eşlik eden hastalıklar, preoperatif antiagregan ve antikoagülan tedavi alan hastaların dağılımı.

9 (%9.5) hastada hiçbir eşlik eden hastalık bulunmazken, opere edilen hastaların 86'sında (%90.5) bir veya birden fazla eşlik eden hastalık mevcuttur. Bu hastalıklardan en fazla göze çarpan hastalık 60 (%63.2) hastada görülmesi ile en fazla olma özelliği gösteren hipertansiyon ve 41 (%43.2) hasta ile onu takip eden Diabetes Mellitus'tur. 10 (%10.5) hastada tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk görülmüş olup Guatr hastalığı ya da operasyon öyküsü mevcuttur. 12 (%12.6) hastada eşlik eden malignite, 5 (%5.3) hastada ise geçirilmiş Covid-19 öyküsü mevcuttur.

Hastaların 61'inde (%64.2) tanı esnasında antikoagülan-antiagregan kullanımı gözlenmemiştir. Operasyon endikasyonu koyulan hastaların 34'ünde (%35.8) ilaç kullanımı mevcuttur.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
<i>Operasyon</i>			
CABG		58	61.1%
ASD Kapatılması		2	2.1%
MVR		19	20.0%
Mitral Tamir		5	5.3%
SAR		4	4.2%
Triküspit Ring		7	7.4%
AVR		14	14.7%
Septal Miyektomi		4	4.2%
Bentall		2	2.1%
CBP Süresi	54.0 - 520.0	132.0	146.9 ± 65.0
CC Süresi	39.0 - 205.0	85.0	91.3 ± 37.6
Operasyon Süresi (dk)	102.0 - 846.0	268.0	273.0 ± 101.3

*SAR: Suprakoronar Aort Replasmanı, CPB: Kardiyopulmoner Bypass, CC: Kross Klemp

Tablo 10. Uygulanan operasyon çeşitleri ve kardiyopulmoner bypass sürelerinin dağılımı.

Hastalara endikasyon dahilinde bir veya birden fazla prosedür aynı anda uygulandı. En fazla uygulanan prosedür koroner arter bypass greftleme (%61.1) olarak gözlendi. Hastaların ortalama operasyon süresi 273.0 ± 101.3 , ortalama kardiyopulmoner bypass süresi 146.9 ± 65.0 , ortalama kros klemp süresi 91.3 ± 37.6 dakika olarak hesaplandı.

	Min-Mak		Medyan	Ort.±ss/n-%	
<i>Perioperatif</i>					
Max ACT	335.0	- 1224.0	523.0	551.7	± 157.9
CBP Denge (cc)	-3730.0	- 1400.0	0.0	-89.8	± 701.4
Heparin (x10 ³)	6.0	- 30.0	22.0	21.5	± 4.3
Protamin (x10 ³)	8.0	- 35.0	22.0	21.7	± 4.3
Ek Doz	(-)			89	93.7%
	(+)			6	6.3%
Postoperatif Drenaj (cc)	50.0	- 1850.0	350.0	402.6	± 289.0
Aldığı Çıkardığı Dengesi	-1330.0	- 7800.0	1950.0	1988.7	± 1466.2

*ACT: Activated Clotting Time

Tablo 11. Hastalara perioperatif uygulanan antikoagülasyon prosedürü ve sıvı dengesi takip sonuçları.

Hastalara operasyon esnasında kiloya uygun düzeyde (300 IU/kg) heparin yapıldı. CPB'a başlayabilmek için ACT düzeyi bakılarak gereklilik halinde 6 hastaya fazladan heparin dozu uygulandı. Hastaların ekstrakorporeal dolaşıma alınması için ölçülen ortalama ACT 551.7 ± 157.0 olarak hesaplandı. CPB süresince hastalara gerekli sıvı tedavisi istenilen ölçüde uygulandı. Hastaların ortalama CPB sonu sıvı dengesi -89.8 ± 701.4 cc hesaplandı. CPB sonlandırılması amacıyla uygulanan heparin ile aynı oranda protamin uygulandı. Postoperatif süreçte hastaların yoğun bakım yatış süreleri boyunca ortalama drenajı 402.6 ± 289.0 olarak ölçüldü. Sıvı dengesi takiplerinde, takiplerin gerekli olduğu süre boyunca alınan değerler hesaplandığında ortalama aldığı çıkardığı dengesi $+1988.7 \pm 1466.2$ olarak ölçüldü.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
--	---------	--------	-------------

Yoğun Bakım Yatış Süresi (Gün)	1.0	- 38.0	4.0	5.2	± 5.3
Entübasyon Süresi (Gün)	1.0	- 38.0	1.0	2.7	± 5.0
Hastane Yatış Süresi (Gün)	3.0	- 41.0	16.0	17.1	± 7.5
Komplikasyon	Yok			68	71.6%
	Var			27	28.4%
ABY				1	1.1%
Exitus				17	17.9%
KBY				2	2.1%
Akut Batın				1	1.1%
Sternum Dehissans				3	3.2%
SVO				4	4.2%
SVT				2	2.1%

*ABY: Akut Böbrek Yetmezliği, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, SVO: Serebrovasküler Olay, SVT: Supraventriküler Taşikardi.

Tablo 12. Hastaların postoperatif yoğun bakım takip özellikleri ve komplikasyon dağılımı.

Hastaların postoperatif yoğun bakım kalış süreleri ortalama 5.2 ± 5.3 gün, entübe takip edildiği süreler ortalama 2.7 ± 5.0 gün ve hastane yatış süreleri ortalama 17.1 ± 7.5 gün olarak hesaplandı. 68 (%71.6) hastada komplikasyon izlenmezken 27 (%28.4) hastada bir veya birden fazla komplikasyon izlendi. 17 (%17.9) hasta eksitus kabul edildi. 3 (%3.2) hastada postoperatif sternum dehissansı gözlemlendi.

	n	%
Anemi Tedavi		
Yok	70	73.7%
Var	25	26.3%
Anemi Tedavi Yöntemi		
1000 mg Ferrik Karboksimaltoz	15	15.8%
1500 mg Ferrik Karboksimaltoz	9	9.5%
500 mg Ferrik Karboksimaltoz	1	1.1%

Tablo 13. Anemi tedavisi yapılan hasta sayısı ve tedavi için uygulanan Ferrik Karboksimaltoz miktarları.

		Anemi (-)		Anemi (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		61.6 ± 11.0	62.0	60.2 ± 15.9	60.0	0.796 ^m
Cinsiyet	Kadın	22	31.4%	10	40.0%	0.436 ^{X²}
	Erkek	48	68.6%	15	60.0%	
Boy		167.3 ± 9.1	166.5	167.6 ± 6.6	168.0	0.837 ^t
Kilo		75.4 ± 11.5	77.0	72.4 ± 14.2	72.0	0.302 ^t
BMI		27.1 ± 4.4	26.8	25.7 ± 4.0	25.8	0.170 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 14. Anemi saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri.

Preoperatif değerlendirme sonucu uygun kriterlerde anemi tanısı koyulan 25 (%26.3) hastaya kiloya uygun dozda ferrik karboksimaltoz tedavisi uygulandı. Anemisi olan ve olmayan gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında boy, kilo ve BMI değerleri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13,14).

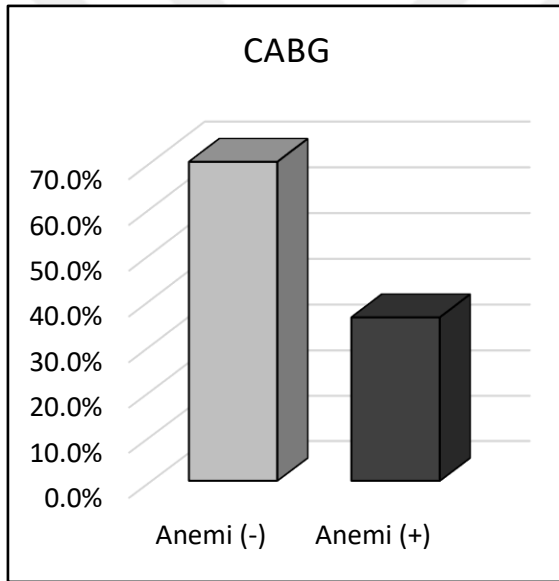
Tablo 15.

		Anemi (-)		Anemi (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Operasyon						
CABG		49	70.0%	9	36.0%	0.003 ^{X²}
ASD Kapatılması		1	1.4%	1	4.0%	0.459 ^{X²}
MVR		14	20.0%	5	20.0%	1.000 ^{X²}
Mitral Tamir		2	2.9%	3	12.0%	0.112 ^{X²}
SAR		2	2.9%	2	8.0%	0.282 ^{X²}
Triküspit Ring		3	4.3%	4	16.0%	0.075 ^{X²}
AVR		9	12.9%	5	20.0%	0.387 ^{X²}
Septal Miyektomi		3	4.3%	1	4.0%	1.000 ^{X²}
Bentall		1	1.4%	1	4.0%	0.459 ^{X²}
CPB Süresi		150.7 ± 72.7	129.5	136.2 ± 34.4	146.0	0.819 ^m
CC Süresi		93.2 ± 39.7	85.5	86.0 ± 31.1	82.0	0.621 ^m

Operasyon (Dk)	Süresi	285.8 ± 103.5	293.5	237.2 ± 87.4	223.0	0.010 ^m
-------------------	--------	---------------	-------	--------------	-------	---------------------------

^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Anemi tedavisi yapılan hastalarda CABG uygulanma oranı, diğer hasta grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 11). Tedavi uygulanan ve anemisi olmayan hastalar arasında diğer prosedürlerin uygulanma oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Tedavi uygulanan ve anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında CBP süresi ve CC süresinde anlamlı ($p > 0.05$) farklılık yoktu. Anemi tedavisi yapılan hastaların operasyon süresi rastlantısal olarak anlamlı şekilde ($p < 0.05$) daha düşüktü (Tablo 15).



Şekil 11. Anemi tedavisi yapılan hastalarda CABG uygulanma oranının normal hastalarla karşılaştırılmasının grafik dağılımı.

Tablo 16.

	Anemi (-)			Anemi (+)			p
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan	
<i>Hemoglobin</i>							
Preop	12.6	± 1.8	13.0	9.5	± 1.5	10.0	0.000 m
Perop	10.1	± 1.5	10.0	9.4	± 1.1	9.0	0.046 m
Postop	9.6	± 1.3	9.0	9.0	± 0.9	9.0	0.030 m
<i>Hematokrit (%)</i>							
Preop	38.3	± 5.2	39.0	29.6	± 4.3	29.0	0.000 m
Perop	30.2	± 4.7	30.0	28.6	± 2.9	28.0	0.134 m
Postop	29.0	± 3.8	28.0	27.0	± 2.7	27.0	0.016 m
<i>Platelet Sayısı</i>							
Preop	259.4	± 86.9	252.5	229.8	± 101.2	225.0	0.164 t
Perop	191.4	± 84.2	194.5	188.2	± 101.0	170.0	0.878 t

Postop	209.9 ± 110.1	200.0	194.3 ± 84.1	183.0	0.522 ^t
CRP					
Preop	11.5 ± 16.5	5.0	36.2 ± 53.7	15.0	0.016 ^m
Perop	52.1 ± 47.0	42.5	67.1 ± 81.4	48.0	0.418 ^m
Postop	126.2 ± 85.4	95.0	102.2 ± 79.7	70.0	0.121 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Anemisi olan hastalarda preoperatif, perioperatif, postoperatif hemoglobin, preoperatif ve postoperatif hematokrit ve preoperatif CRP değerleri anemisi olmayan hastalara göre anlamlı (p <0.05) olarak daha düşüktü. Platelet değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo-17

	Anemi (-)		Anemi (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Preoperatif					
TDBK	293.8 ± 72.7	294.0	316.0 ± 88.6	317.0	0.221 ^t
Ferritin	249.8 ± 541.9	92.5	253.1 ± 347.7	158.0	0.488 ^m
EF	0.55 ± 0.11	0.58	0.55 ± 0.13	0.57	0.783 ^m
Kreatin	1.21 ± 1.10	0.90	1.47 ± 1.26	0.90	0.729 ^m
TSH	3.57 ± 3.08	3.12	0.99 ± 1.29	0.62	0.145 ^t
T3	4.14 ± 1.71	3.89	6.23 ± 2.00	5.85	0.088 ^t
T4	18.7 ± 5.1	17.8	19.1 ± 6.7	18.8	0.901 ^t
HR	78.3 ± 16.3	76.5	95.2 ± 13.2	91.0	0.000 ^m
MCV	89.2 ± 5.2	89.6	82.2 ± 6.6	84.1	0.000 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

*TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, HR: Kalp Hızı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu.

Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında, preoperatif TDBK, ferritin, EF, kreatin, TSH, T3, T4 değerleri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir. Anemi olan hastaların kalp hızları diğer gruptaki hastalara göre anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. Anemi olan hastalarda preoperatif MCV değeri anlamlı (p <0.05) olarak daha düşüktü (Tablo 17).

	Anemi (-)		Anemi (+)		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Perioperatif					
Max ACT	554.9 ± 165.9	520.5	543.0 ± 135.7	538.0	0.849 ^m

CPB Denge (cc)	-2.9	± 547.5	0.0	-333	± 991	0.0	0.301 ^m
Heparin (x10 ³)	22.1	± 3.7	22.3	19.8	± 5.3	21.0	0.074 ^m
Protamin (x10 ³)	22.2	± 4.1	22.3	20.4	± 4.6	21.0	0.127 ^m
Postoperatif Drenaj (cc)	407.2	± 271.6	350.0	390.0	± 337.4	320.0	0.596 ^m
Aldığı Çıkardığı Dengesi	2092	± 1485	1980	1699	± 1402	1880	0.252 ^t

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 18. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastalar arasında perioperatif değerlerde ve postoperatif drenaj miktarında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gözlenmedi.

		Anemi (-)		Anemi (+)		p
		n	%	n	%	
İlaç	Yok	50	71.4%	11	44.0%	0.014 ^{X²}
Kullanımı	Var	20	28.6%	14	56.0%	
<i>Brilinta</i>		0	0.0%	1	4.0%	
<i>Clexane</i>		9	12.9%	6	24.0%	
<i>Coumadin</i>		2	2.9%	5	20.0%	
<i>Eliquis</i>		1	1.4%	0	0.0%	
<i>Plavix</i>		7	10.0%	3	12.0%	
<i>Xarelto</i>		1	1.4%	0	0.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 19. Anemisi tedavisi yapılan hastalarda, preoperatif antikoagülan/antiagregan ilaç kullanım oranı diğer hastalara oranla anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Tablo-20

		Anemi (-)		Anemi (+)		p
		n	%	n	%	
Ek Hastalık	Yok	7	10.0%	2	8.0%	0.769 ^{X²}
	Var	63	90.0%	23	92.0%	
KOAH		3	4.3%	2	8.0%	0.604 ^{X²}
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu		6	8.6%	4	16.0%	0.299 ^{X²}
Periferik Arter Hastalığı		4	5.7%	2	8.0%	0.652 ^{X²}
Romatolojik Hastalıklar		2	2.9%	1	4.0%	1.000 ^{X²}
Malignite		8	11.4%	4	16.0%	0.555 ^{X²}
Atrial Fibrilasyon		3	4.3%	3	12.0%	0.184 ^{X²}
Nörolojik Hastalık		6	8.6%	3	12.0%	0.615 ^{X²}
Kronik Böbrek Yetmezliği		5	7.1%	4	16.0%	0.194 ^{X²}
Hipertansiyon		45	64.3%	15	60.0%	0.703 ^{X²}
Kronik Kalp Yetmezliği		2	2.9%	4	16.0%	0.040 ^{X²}

Diabetes Mellitus	32	45.7%	9	36.0%	0.400 ^{X²}
Hiperlipidemi	6	8.6%	1	4.0%	0.671 ^{X²}
Covid	4	5.7%	1	4.0%	1.000 ^{X²}

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo-21

	Anemi (-)		Anemi (+)		p
	n	%	n	%	
Tanı					
Triküspit Kapak Hastalığı	1	1.4%	1	4.0%	0.459 ^{X²}
İskemik Kalp Hastalığı	47	67.1%	8	32.0%	0.002 ^{X²}
Aort Kapak Hastalığı	8	11.4%	8	32.0%	0.048 ^{X²}
Enfektif Endokardit	1	1.4%	7	28.0%	0.000 ^{X²}
HOKMP	3	4.3%	2	8.0%	0.604 ^{X²}
Mitral Kapak Hastalığı	16	22.9%	6	24.0%	0.907 ^{X²}
Asendan Aort Anevrizması	2	2.9%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
Atrial Septal Defekt	0	0.0%	1	4.0%	0.263 ^{X²}

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, eşlik eden hastalık oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Anemik hasta grubunda kalp yetmezliği bulunma oranı anemik olmayan hastalardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 20).

Anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anemik hastalarda iskemik kalp hastalığı oranı anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Aort kapak hastalığı ve enfektif endokardit oranı anemisi olan hastalarda anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 21).

Tablo 22.

	Anemi (-)			Anemi (+)			p
	Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		
ES							
Perioperatif	0.86 ± 1.04	1.00		1.40 ± 1.12	1.00	0.022 ^m	
Postoperatif	1.64 ± 1.26	1.00		1.28 ± 1.17	1.00	0.269 ^m	
Toplam	2.51 ± 1.74	2.00		2.64 ± 1.60	3.00	0.539 ^m	
TDP							
Perioperatif	0.47 ± 0.99	0.00		0.68 ± 0.85	0.00	0.132 ^m	
Postoperatif	1.83 ± 1.32	2.00		1.76 ± 1.30	2.00	0.799 ^m	
Toplam	2.31 ± 1.88	2.00		2.44 ± 1.47	2.00	0.485 ^m	
ES+TDP							
Perioperatif	1.33 ± 1.77	1.00		2.08 ± 1.66	2.00	0.017 ^m	
Postoperatif	3.47 ± 2.12	3.00		3.04 ± 2.19	3.00	0.355 ^m	
Toplam	4.83 ± 3.09	4.50		5.08 ± 2.60	5.00	0.460 ^m	

<i>ESTDP ml</i>								
Perioperatif		426.4	± 543.7	350.0	646.0	± 484.1	700.0	0.018 ^m
Postoperatif		1032	± 636	950	888	± 652	850	0.293 ^m
Toplam		1459	± 924	1350	1534	± 791	1550	0.446 ^m
Perioperatif	Yok	31	44.3%	5	20.0%	0.032 ^{x²}		
Kan Ürünü	Var	39	55.7%	20	80.0%			
Postoperatif	Yok	15	21.4%	2	8.0%	0.133		
Kan Ürünü	Var	55	78.6%	23	92.0%			

^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Anemi tedavisi uygulanan hastalarda, perioperatif kullanılan ES ve TDP miktarı diğer hastalara oranla anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. Anemi tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında postoperatif dönemde ES ve TDP kullanım miktarında anlamlı (p > 0.05) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 22).

Tablo 23.

	Anemi (-)			Anemi (+)			P
	Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		
YB Yatış Süresi (Gün)	4.5 ± 3.7	4.0		7.0 ± 8.0	5.0		0.165 ^m
Entübasyon Süresi (Gün)	2.5 ± 3.7	1.0		3.2 ± 7.4	1.0		0.826 ^m
Hastane Yatış Süresi (Gün)	16.4 ± 7.2	15.0		19.2 ± 7.9	18.0		0.073 ^m
Komplikasyon	Yok 52 74.3%			16 64.0%			0.328 ^{X²}
	Var 18 25.7%			9 36.0%			
ABY	1 1.4%			0 0.0%			
EX	12 17.1%			5 20.0%			
KBY	0 0.0%			2 8.0%			
Akut Batın	0 0.0%			1 4.0%			
Sternum Dehissans	2 2.9%			1 4.0%			
SVO	4 5.7%			0 0.0%			
SVT	1 1.4%			1 4.0%			

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Anemi tedavisi yapılan ve anemisi olmayan hastalar arasında yoğun bakım yatış sürelerinde, entübasyon sürelerinde ve hastanede yatış sürelerinde anlamlı (p > 0.05) fark

gözlenmedi. Yine aynı hasta grupları arasında komplikasyon görülme sıklığı anlamlı ($p > 0.05$) fark göstermedi.

6. TARTIŞMA

Kardiyovasküler cerrahi, primer girişim yapılan organların kan dolaşımının temeli olması sebebiyle kan kaybının ve transfüzyonun en fazla uygulandığı cerrahi şeklidir. Operasyon sırasında uygulanan, kan pıhtılaşma faktörlerini ve kanın şekilli elemanlarını etkileyen bazı prosedürler sebebiyle perioperatif ve postoperatif dönemde kan kaybı gelişmektedir. Hemodinamik parametreleri normal sınırlarda tutmak amacıyla cerrahi uygulandığı esnada ya da sonrasında, normal medikal durumlardan ya da cerrahi çeşitlerinden daha fazla kan ve kan ürünü kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, 5158 hasta incelenmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğu koroner arter bypass cerrahisi (%31) ve kapak cerrahisi (%30) geçirmiş olup sırasıyla hastaların %48 ve %31'ine eritrosit süspansiyonu transfüze edilmiştir (108). Yapılan başka bir çalışmada ise 11963 hastanın 5184'üne, operasyon esnasında en az 1 ünite eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldığı bildirilmiştir (109).

Kalp cerrahisi geçiren hastalar için birçok mortalite ve morbidite çalışması yapılmıştır. Operasyon ve postoperatif dönemin çeşitli evrelerinde hematokrit değerlerinin hangi değerde olması gerektiğine dair çalışmalar ve tartışmalar hala devam etmektedir. Özellikle postoperatif dönemde hematokrit değerinin %30 civarında tutulması ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun azaldığı, kardiyak kontaktilitenin arttığı ve morbiditenin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (110).

Kalp cerrahisinde son dönemde yapılan çalışmalar ile özellikle hematokrit seviyelerinin düşük olmasının perioperatif ve postoperatif dönemde morbidite ve mortalite ile ilişkisi konusunda genel bir görüş birliği mevcuttur. Serebral oksijenizasyonu etkileyecek seviyelerdeki hematokrit düşüklüğünün ve benzer şekilde diğer hayati organlara oksijen sunumunu azaltacak kadar hematokrit düşüklüğünün organ disfonksiyonuna, bunun sonucunda miyokardiyal hasara,

nörolojik disfonksiyona, böbrek yetmezliğine, ventilasyon ihtiyacında artışa sebep olduğu ve tüm bunlara bağlı olarak postoperatif mortalitenin arttığını bildiren birçok çalışma yapılmıştır (111-113).

Hematokrit seviyesini belli bir düzeyde tutmak amacıyla perioperatif ve postoperatif süreçte kan ve kan ürünü kullanmak mortalite ve morbiditeyi azaltmak için gerekli görülse de, kan ve kan ürünü transfüzyonlarının uzun dönemde mortalite ve morbiditeyi artırdığı da kabul edilmiş bir gerçektir. Özellikle yüksek miktarda transfüzyon yapılan hatalarda postoperatif bakteriyemi gelişme sıklığının istatistiksel olarak arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Aynı şekilde kan transfüzyonunun yara yeri iyileşmesini geciktirdiği, yüzeysel ve derin cerrahi alan enfeksiyonu gelişiminde etkisi olduğu ve özellikle eritrosit süspansiyonu transfüzyonları sonrası sistemik enflamatuvar yanıtı bağlı olarak sepsis geliştiği bildirilmiştir (114-117). Yapılan çalışmalar ışığında deliryum, böbrek yetmezliği, uzamış entübasyon süresi ve yoğun bakım yatış süresi, serebrovasküler olay ve hastane başvurularında artış gibi olumsuz sonuçlar da mevcuttur. Bütün bu olumsuz sonuçlar ve kullanılan kan ürünü miktarına bağlı olarak tedavi için kişi başı harcanan maddi sarfın da getirdiği ekonomik sonuçlar ortaya koyulmuştur (118).

Tüm bu bilgiler ışığında, özellikle kardiyak cerrahi için aday olan hastaların preoperatif dönemde hematokrit seviyelerinin belli bir düzeye getirilmesi elzemdir. Özellikle anemisi olan hastalarda yalnızca kan transfüzyon tedavisi yerine medikal tedaviler uygulanarak hematokrit seviyeleri fizyolojik sınırlara getirilebilir. Böylelikle hastaların perioperatif ve postoperatif dönemde transfüzyon ihtiyacı normal bir kardiyak hasta kadar olacak ve fazladan mortalite ve morbidite riski azaltılmış olacaktır.

Anemi tedavisi için birçok medikal tedavi günlük kullanıma kazandırılmıştır. KBY sebebi ile kronik anemi hastalarına eritropoetin tedavisi ve gerekli demir ihtiyacını karşılamak için demir preparatlarının kullanımı artık rutin hale getirilmiştir. Transfüzyon yan etkilerinden kurtulmak adına intravenöz demir preparatı kullanımı ile hematokrit değerlerinin artması ve sonuç olarak mortalitenin ve morbiditenin azaldığını gösteren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (119-121).

Biz de yaptığımız bu çalışmada ferrik karboksimaltoz ile anemi tedavisi yaptığımız ve anemisi olmayan hastalar arasında çeşitli veriler ile karşılaştırmalarda bulunduk. Öncelikli olarak anemi tedavisi yapılan hastaların hemoglobinin değerleri preoperatif olarak daha düşüktü. Ayrıca

anemi tedavisi uygulanan hastaların, kanama diyatezi oluşturan ilaç kullanımı istatistiksel olarak daha yüksekti. Her iki grup için de eşlik eden hastalık oranında anlamlı bir fark yoktu. Anemisi olan hastalara eşlik eden kalp yetmezliği oranı istatistiksel olarak yüksekti. Bu bilgiler ışığında beklenildiği üzere anemisi olan hastalarda tedavi uygulansa dahi hemoglobinin düşük olma sebebi, uygulanan tedavinin hematokrit seviyesine etkisinin bir hafta gibi bir sürede ortaya çıkmasıdır. Ayrıca anemik hastalarda kalp yetmezliği ve buna bağlı olarak düşük kalp debisi semptomları görülme sıklığı daha fazla izlenebilir. Anemisi olan hastalarda anemi tedavisine rağmen erken dönemde düşük debi semptomları mevcut ise kan transfüzyonu ile hematokrit seviyesi belirli bir değere getirilerek semptomlar kontrol altına alınabilmektedir. Nitekim düşük debi semptomları bulunan hastalara anemi tedavisinin yanında 1 üniteyi geçmeyecek şekilde transfüzyon yapılması durumunda, istatistiksel olarak kullanılan ES miktarı yüksek gözlenmektedir.

Ferrik karboksimaltozun hematokrit seviyesine etkisi bir hafta sonra başladığı için beklenildiği üzere postoperatif süreçte hastalar arasında hematokrit seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı. Anemi tedavisi uygulanan ve anemisi olmayan hastaların CPB süreleri ve kross klemp sürelerinde anlamlı fark bulunmadı, rastlantısal olarak anemi tedavisi yapılan hastaların operasyon süreleri istatistiksel olarak daha düşük izlendi. Bu durum hastaların perioperatif kanama miktarının normalden daha az olmasına ve komplikasyonlardan korunmasına yardımcı oldu. Postoperatif drenaj miktarında anlamlı fark yoktu. Preoperatif olarak anemi tedavisi yapılan hastalarda, perioperatif ve postoperatif olarak benzer sonuçlar gözlemlendi. Bu hastalar arasında postoperatif kullanılan ES miktarı istatistiksel olarak benzerdi.

Anemi tedavisi yapılan hastaların diğer hastalar ile benzer yoğun bakım takip sonuçları mevcuttu; entübe kalınan süre, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri ve komplikasyon görülme sıklığı benzer olarak hesaplandı. Bu da anemi tedavisi alan hastaların postoperatif dönemde normal hastalar ile eşit konforda bir süreç geçirdiğini göstermektedir.

7. SONUÇ

Tarafımızca yapılan çalışmada, ferrik karboksimaltoz ile preoperatif olarak anemi tedavisi uygulanan hastalara preoperatif ve postoperatif süreçte benzer miktarlarda transfüzyon ihtiyacı gerektiği, bu hastaların postoperatif süreçte anemisi olmayan hastalar ile benzer mortalite ve morbiditeye sahip olduğu ve benzer konforda bir yoğun bakım sürecinden geçtikleri gözlenmiştir. Hastaların anemi tedavilerinin ferrik karboksimaltoz ile yapılması ile yeterli miktarda intravenöz demir preparatının tek veya en fazla iki uygulama ile verildiği, bunun sonucunda da preoperatif kan transfüzyonu ve doğurduğu komplikasyonlar göz önüne alındığında sağlık sistemi için daha uygun maliyeti olduğu düşünülmektedir.

8. REFERANSLAR

1. Blanc B. Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1-40.
2. Merlo CM, Wuillemin WA. [Diagnosis and therapy of anemia in general practice]. Praxis (Bern 1994). 2009;98(4):191-9.
3. Bellakhal S, Ouertani S, Antit S, Abdelaali I, Teyeb Z, Dougui MH. Iron deficiency anemia: clinical and etiological features. Tunis Med. 2019;97(12):1389-98.
4. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000;46 Suppl 3-4(Suppl 4):Iv1-iv5.
5. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem. 2002;48(7):1066-76.
6. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. Clin Chem Lab Med. 2016;54(12):1939-45.
7. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(2):319-32.
8. Basha A, Ibrahim MIM, Hamad A, Chandra P, Omar NE, Abdullah MAJ, et al. Efficacy and cost effectiveness of intravenous ferric carboxymaltose versus iron sucrose in adult patients with iron deficiency anaemia. PLoS One. 2021;16(8):e0255104.
9. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med. 2008;121(11):943-8.
10. Charmila A, Natarajan S, Chitra TV, Pawar N, Kinjawadekar S, Firke Y, et al. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose in the Management of Iron Deficiency Anemia: A Multi-Center Real-World Study from India. J Blood Med. 2022;13:303-13.
11. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23.
12. Chifman J, Laubenbacher R, Torti SV. A systems biology approach to iron metabolism. Adv Exp Med Biol. 2014;844:201-25.

13. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg.* 2006;202(1):131-8.
14. Guyton A, Hall J, editors. Alyuvarlar, anemi ve polistemi. In *Textbook of Medical Physiology.* çev. ed.Çavusoğlu H. 9B. 425-33.34.1996.
15. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12).
16. Gregory J, David M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1559S-66S.
17. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. *Pediatrics.* 2009;123(4):1208-16.
18. Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, DiRenzo C, Robine S, Andrews NC. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. *The Journal of clinical investigation.* 2005;115(5):1258-66.
19. McKie A, Latunde-Dada G, Miret S, McGregor J, Anderson G, Vulpe C, et al. Molecular evidence for the role of a ferric reductase in iron transport. Portland Press Ltd.; 2002.
20. Vulpe CD, Kuo Y-M, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature genetics.* 1999;21(2):195-9.
21. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *The Journal of clinical investigation.* 2002;110(7):1037-44.
22. Helman SL, Anderson GJ, Frazer DM. Dietary iron absorption during early postnatal life. *Biometals.* 2019;32(3):385-93.
23. Dasa F, Abera T. Factors affecting iron absorption and mitigation mechanisms: A review. *International Journal of Agricultural Science and Food Technology.* 2018;4(2):024-30.
24. Bnaya A, Shavit L, Malyszko JS, Malyszko J, Slotki I. Labile plasma iron levels in chronic hemodialysis patients treated by intravenous iron supplementation. *Ther Apher Dial.* 2020;24(4):416-22.
25. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748-73.

26. Saboor M, Zehra A, Hamali HA, Mobarki AA. Revisiting Iron Metabolism, Iron Homeostasis and Iron Deficiency Anemia. Clin Lab. 2021;67(3).
27. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:8-13.
28. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Bmj. 2013;347.
29. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. New England journal of medicine. 2015;372(19):1832-43.
30. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2014;123(3):326-33.
31. Srinivasan S. Iron deficiency anemia: Newer perspectives. The Indian Practitioner. 2017;70(4):22-8.
32. Macher S, Herster C, Holter M, Moritz M, Matzhöld EM, Stojakovic T, et al. The Effect of Parenteral or Oral Iron Supplementation on Fatigue, Sleep, Quality of Life and Restless Legs Syndrome in Iron-Deficient Blood Donors: A Secondary Analysis of the IronWoMan RCT. Nutrients. 2020;12(5).
33. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. haematologica. 2014;99(11):1671.
34. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose. Drugs. 2009;69(6):739-56.
35. Cohn LH, Adams DH. Cardiac surgery in the adult: McGraw-Hill Education; 2017.
36. Gibbon Jr J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, in recent advances in cardiovascular physiology and surgery. Minneapolis: University of Minnesota. 1953:107-13.
37. Gravlee GP. Cardiopulmonary bypass: principles and practice: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
38. Friedberg RC, Donnelly SF, Boyd JC, Gray LS, Mintz PD. Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. 1993.
39. Heal J, Masel D, Rowe J, Blumberg N. Circulating immune complexes involving the ABO system after platelet transfusion. British journal of haematology. 1993;85(3):566-72.

40. Heal J, Rowe J, McMican A, Masel D, Finke C, Blumberg N. The role of ABO matching in platelet transfusion. *European journal of haematology*. 1993;50(2):110-7.
41. Janvier G, Baquey C, Roth C, Benillan N, Belisle S, Hardy J-F. Extracorporeal circulation, hemocompatibility, and biomaterials. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;62(6):1926-34.
42. Li S-S, Xie Y, Xiang T, Ma L, He C, Sun S-d, et al. Heparin-mimicking polyethersulfone membranes—hemocompatibility, cytocompatibility, antifouling and antibacterial properties. *Journal of Membrane Science*. 2016;498:135-46.
43. Rodgers K. Hemocompatibility. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*: Elsevier; 2014. p. 834-6.
44. Zha Z, Ma Y, Yue X, Liu M, Dai Z. Self-assembled hemocompatible coating on poly (vinyl chloride) surface. *Applied surface science*. 2009;256(3):805-14.
45. Cook DJ, editor *Optimal conditions for cardiopulmonary bypass*. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia; 2001: Sage Publications Sage CA: Thousand Oaks, CA.
46. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2001;71(3):769-76.
47. Hill SE, Van Wermeskerken GK, Lardenoye J-WH, Phillips-Bute B, Smith PK, Reves JG, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part I. In-hospital mortality. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69(4):1070-5.
48. Shin'oka T, Shum-Tim D, Jonas RA, Lidov HG, Laussen PC, Miura T, et al. Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;112(6):1610-21.
49. Van Wermeskerken GK, Lardenoye J-WH, Hill SE, Grocott HP, Phillips-Bute B, Smith PK, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: Part II. Neurologic outcome. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;69(4):1077-83.
50. Freedman J. Transfusion--whence and why. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(1):5-9.
51. de Meer K. [Karl Landsteiner (1868-1943) and the specificity of serological reactions, one hundred years ago and now]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146(12):575-9.
52. Westhoff CM. Blood group genotyping. *Blood*. 2019;133(17):1814-20.
53. Müdürlüğü SHG. *Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi*. Ankara, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2016.

54. Adias TC, Jeremiah Z, Uko E, Osaro E. Autologous blood transfusion--a review. *S Afr J Surg.* 2006;44(3):114-6, 8.
55. Mohr R, Martinowitz U, Lavee J, Amroch D, Ramot B, Goor DA. The hemostatic effect of transfusing fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(4):530-4.
56. Li D, Zhang W, Wei X. Effect of Massive Transfusion Protocol on Coagulation Function in Elderly Patients with Multiple Injuries. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:2204542.
57. Cap AP, Beckett A, Benov A, Borgman M, Chen J, Corley JB, et al. Whole Blood Transfusion. *Mil Med.* 2018;183(suppl_2):44-51.
58. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, Blackburne L. The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma.* 2006;60(6 Suppl):S59-69.
59. ARSLAN Ö. Transfüzyon ve Kan Komponentleri. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2004;4(1):31-45.
60. Spinella PC, Cap AP. Whole blood: back to the future. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(6):536-42.
61. Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. *Crit Care Med.* 2008;36(7 Suppl):S340-5.
62. McCullough J. *Transfusion medicine*: John Wiley & Sons; 2021.
63. Murphy MF, Roberts DJ, Yazer MH. *Practical transfusion medicine*: John Wiley & Sons; 2017.
64. Günter P. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology.* 1996;85(5):1219-20.
65. Sarı İ, Altuntaş F. Transfüzyon ilkeleri ve erken komplikasyonlar. *Türk Hematoloji Derneği-Hematolojide Destek Tedavileri ve Enfeksiyonları Kursu.* 2007:64-76.
66. Altuntas F, Paranjape G, Rawal A, Burner J, Sarode R. Transfusion practice In T-Activation Syndrome: To Wash or Not To Wash. *AABB-2005-Seattle, USA.* 2005.
67. McIntyre L, Tinmouth AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Current opinion in critical care.* 2013;19(4):326-33.
68. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *British journal of haematology.* 2017;177(1):27-38.
69. Sweeney JD. *Clinical transfusion medicine*: CRC Press; 1999.

70. K ro lu EY, Altıntaş ND. Kritik hastada transf zyon ilkeleri ve transf zyon reaksiyonları. Ankara  niversitesi Tıp Fak ltesi Mecmuası. 2018;71(2):96-104.
71. Nascimento B, Goodnough L, Levy J. Cryoprecipitate therapy. British journal of anaesthesia. 2014;113(6):922-34.
72. Pantanowitz L, Kruskall MS, Uhl L. Cryoprecipitate: patterns of use. American journal of clinical pathology. 2003;119(6):874-81.
73. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. The Lancet. 2016;388(10061):2825-36.
74. Shmookler AD, Flanagan MB. Educational case: Febrile nonhemolytic transfusion reaction. Academic Pathology. 2020;7:2374289520934097.
75. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine—blood transfusion. New England journal of medicine. 1999;340(6):438-47.
76. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RM, Rodgers GM. Wintrobe's clinical hematology: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
77. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. N Engl J Med. 2019;381(2):150-62.
78. Shmookler AD, Flanagan MB. Educational Case: Febrile Nonhemolytic Transfusion Reaction. Acad Pathol. 2020;7:2374289520934097.
79. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. Chest. 2010;137(1):209-20.
80. G RB Z H, ZENG N Y, G ND Z E, DURGUN HM, DURSUN R,   ER M, et al. AC L SERV STE YAPILAN TRANSF ZYON KOMPL KASYONLARININ DE ERLEND R LMES  VE ETK LEYEN FAKT RLER. 2021.
81. Graham CA, DuBois D, Gleason C, Kumagai J, Sanford J. Identifying and Understanding Transfusion Reactions in the Oncology Population. Semin Oncol Nurs. 2021;37(2):151137.
82. Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright   2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
83. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. Blood. 2019;133(17):1840-53.
84. van den Akker TA, Grimes ZM, Friedman MT. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury. Am J Clin Pathol. 2021;156(4):529-39.

85. Roubinian NH, Triulzi DJ. Transfusion-Associated Circulatory Overload and Transfusion-Related Acute Lung Injury: Etiology and Prevention. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(5):767-79.
86. Tekin A. Kan ve Kan Ürünleri Nakli ile Bulaşan Enfeksiyonlar. *Konuralp Medical Journal.*3(2):38-45.
87. Gonzalez CE, Pengetze YM. Post-transfusion purpura. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(2):154-9.
88. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, Kulaylat MN, Landmark JD. Transfusion-associated graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. *J Intensive Care Med.* 2015;30(3):123-30.
89. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;126(3):406-14.
90. Sümer S, Ural O, Aktug-Demir N, Uçar-Albayrak C. Birinci Derece Akrabasından Transfüzyon Alan Sağlıklı Bir Eriskinde Transfüzyona Bağlı Graft versus Host Hastalığı/Transfusion-Associated Graft versus Host Disease in A Previously Healthy Individual Who Received Transfusion from A First Degree Relative. *Klimik Dergisi.* 2010;23(1):31.
91. Scott BH, Seifert FC, Glass PS, Grimson R. Blood use in patients undergoing coronary artery bypass surgery: impact of cardiopulmonary bypass pump, hematocrit, gender, age, and body weight. *Anesthesia & Analgesia.* 2003;97(4):958-63.
92. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer Jr RM. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Annals of surgery.* 2002;235(6):820.
93. Jaffer AK, Brotman DJ, Chukwumerije N. When patients on warfarin need surgery. *Cleveland clinic journal of medicine.* 2003;70(11):973-84.
94. Menkis AH, Martin J, Cheng DC, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila).* 2012;7(4):229-41.
95. Spence RK. Current concepts and issues in blood management. *Orthopedics.* 2004;27(6):S643-S51.
96. Stehling L. *Advances in Anesthesia.* LWW; 1991.

97. Blaine KP, Press C, Lau K, Sliwa J, Rao VK, Hill C. Comparative effectiveness of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid on postoperative bleeding following cardiac surgery during a national medication shortage. *J Clin Anesth*. 2016;35:516-23.
98. Ledgerwood AM, Blaisdell W. Coagulation challenges after severe injury with hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(6):1714-8.
99. Nielsen VG, Ford PM. The ratio of concentrations of aminocaproic acid and tranexamic acid that prevent plasmin activation of platelets does not provide equivalent inhibition of plasminic fibrinolysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(3):365-70.
100. Kaseer H, Sanghavi D. Aminocaproic Acid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
101. Chauncey JM, Wieters JS. Tranexamic Acid. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
102. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999;57(6):1005-32.
103. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012;72(5):585-617.
104. Royston D. The current place of aprotinin in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:46-9, e17.
105. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology*. 2011;115(3):523-30.
106. Nguyen Q, Meng E, Berube J, Bergstrom R, Lam W. Preoperative anemia and transfusion in cardiac surgery: a single-centre retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):109.
107. Yanagawa B, Ribeiro R, Lee J, Mazer CD, Cheng D, Martin J, et al. Platelet Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):607-14.
108. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2194-201.
109. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1608-16.

110. Licker M, Ellenberger C, Sierra J, Christenson J, Diaper J, Morel D. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: Assessment with transesophageal echocardiography. *Critical care medicine*. 2005;33(3):591-7.
111. Loor G, Li L, Sabik III JF, Rajeswaran J, Blackstone EH, Koch CG. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;144(3):654-62. e4.
112. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Ballotta A, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;89(1):11-7.
113. Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2003;76(3):784-91.
114. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;202(1):131-8.
115. Bilgin YM, van de Watering LM, Versteegh MI, van Oers MH, Vamvakas EC, Brand A. Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion*. 2011;51(12):2603-10.
116. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
117. Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, Shumway SJ. Risk of adverse outcomes associated with blood transfusion after cardiac surgery depends on the amount of transfusion. *Journal of Surgical Research*. 2010;158(1):20-7.
118. Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):149-56.
119. Günaydın S, Spahn DR, Özışık K, Demir A, Aşkın G, Sert DE, et al. Building a patient blood management program in a large-volume tertiary hospital setting: Problems and solutions. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;28(3):560.

120. Tatar M, Alkış N, Güçlü ÇY, Bermede O, Erdemli B, Günaydın S. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Comprehensive Anemia Management, The First Pillar of Patient Blood Management, on the Turkish Healthcare System. ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR. 2022;14:415.

121. Trumbo H, Kaluza K, Numan S, Goodnough LT. Frequency and associated costs of anaphylaxis-and hypersensitivity-related adverse events for intravenous iron products in the USA: an analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Drug safety. 2021;44(1):107-19.



9. EKLER

Tarih ve Sayı: 27.10.2022-1350554



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :E-29624016-050.99-1350554
Konu :Prof. Dr. Onur Selçuk GÖKSEL
hk.

Sayın Prof. Dr. Onur Selçuk GÖKSEL
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

İlgi : Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalının 31/05/2022 gün ve 908002 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını Prof. Dr. İbrahim Ufuk ALPAGUT üstlendiği 2019/537 dosya numaralı "Açık kalp cerrahisi geçiren erişkin hastalarda preoperatif kan yönetiminin, peroperatif ve postoperatif kan ve kan ürünü kullanım miktarına etkisi. Erişkin açık kalp cerrahisinde kan ürünü transfüzyon sıklığı ve morbidite ile ilişkisi (kohort)" başlıklı çalışma, kurulumuzun 12/04/2019 tarih ve 07 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

İlgili değişiklik isteminiz, Değişiklik Bilgi Formu, koordinatör araştırmacı olarak görev alan Prof. Dr. İbrahim Ufuk ALPAGUT' un koordinatör araştırmacı görevini Prof. Dr. Onur Selçuk GÖKSEL' e devretmesi ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. İbrahim DEMİR' in tez çalışması olarak değiştirilmesi hakkında, kurulumuzun 21/10/2022 tarih ve 19 sayılı toplantısında yeniden görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSLT6TMVM4 Pin Kodu :87582
İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Çapa/Fatih/İSTANBUL
Tel : 0 212 414 21 38/414 20 00-31561 Faks : 0 212 414 21 38 / 635 11 93
e-posta : itf-dekanlik@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : http://istanbultip.istanbul.edu.tr
Kep Adresi: istanbuluniversitesi@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-ebys>

Bilgi için : Cihan KILIÇ
Dağılı : 31346



10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İbrahim	Soyadı	Demir
Doğum yeri	-	Doğum tarihi	-
Email	-	Telefon	-

Eğitim Düzeyi

Eğitim düzeyi	Mezun olduğu kurum	Mezun yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul	2016
Lise	Tekirdağ Fen Lisesi, Tekirdağ	2010

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre
Hekim	Bakırköy Toplum Sağlığı Merkezi	6 ay
Hekim (Asistan)	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi	66 ay