

Kritik Hastalık Anemisi

Dr. Melek Çelik

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Anemi kritik hastalarda sık karşılaşılan bir sorundur. Kritik hastalarda yoğun bakıma girişte aneminin mevcut olması, pretransfüzyon Hb değerinin ortalama 8.5 gr/dl olması, hastaların yoğun bakımda uzun süre yatmaları, flebotomi ve ileri yaş nedeniyle anemi tedavisi için eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır. Hb değerindeki düşüş dokulara oksijen sunumunu etkiler ve doku hipoksisi meydana gelir. Bu nedenle eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önem kazansa da kritik hastada rejyonal kan akımı oksijen sunumunu belirleyen ana faktörlerden biridir, normal Hb ve global oksijen sunumuna rağmen ağır doku hipoksisi meydana gelebilir. Kritik hastalarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu risksiz olmayıp mortalite ve morbiditeyi artırır. Mortaliteyi yükseltme nedenlerinin başında immünsupresyon ve mikrosirkülasyonu bozması gelmektedir.

Anahtar kelimeler: Anemi, kritik hasta, kan transfüzyonu

SUMMARY

Anemia is a common problem in critically ill patients. Clinically apparent anemia at the admission to the intensive care unit, 8.5 gr/dl as a pretransfusion Hb, long length of stay in the intensive care, phlebotomy and age are the reasons for red blood cell transfusion for anemia. Decline in Hb values affects the oxygen consumption and causes tissue hypoxia. Although the red blood cell transfusion seems to be important for the critically ill, regional circulation is the main factor in oxygen consumption; due to normal Hb values and global oxygen delivery, severe tissue hypoxia may occur. Red blood cell transfusion is not without risk, it increases mortality and morbidity. The main reason for mortality is immunsuppression and defect in microcirculation.

Key words: Anemia, critically ill, blood transfusion

Anemi yoğun bakımda sık rastlanılan bir problemdir ve tedavi amacıyla transfüzyon sık uygulanmaktadır. Birçok çalışma bunu desteklemektedir (1-6). Kritik hastalar yoğun bakıma alındıkları sırada Hb konsantrasyonları ortalama 11 gr/dl olup bunların % 60'ında

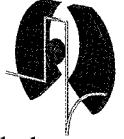
12 gr/dl, %30'unda 10 gr/dl'nin altındadır. Kritik hastaların yoğun bakıma alınışının ilk gününde Hb değerlerinde 0.5 gr/dl/gün düşüş olur ve hastalığın seyrine göre bu düşüş özellikle sepsis hastalarında 3.günden sonra devam eder (1,7,8). Corwin ve ark. (9) 1995'te yaptıkları çalışmada bir haftadan uzun süre yoğun bakımda yatan hastaların %85'inde, hasta başına 9.5 ± 0.8 ünite olmak üzere transfüzyon yapıldığını saptamışlardır.

Kritik hastanın anemi nedenleri (10,11):

1. Tanı amacı ile kan alınması
2. Gizli kanamalar
3. Fonksiyonel demir eksikliği
4. Eritropoezin etkin olmaması
5. Proinflamatuvar sitokinler
6. Hemofagositozisin eşlik ettiği histiositik hiperplazi
7. Eritropoetin eksikliği

Tanı amacı ile kritik hastadan kan alınması göz ardı edilen ancak aneminin en önemli nedenlerinden biridir. Bu miktar ortalama 40-41 ml/gün olarak belirlenmiştir (7). Eğer hasta sepsiste ise bu miktar 49 ml/gün, renal replasman tedavisi uygulanıyorsa 60 ml/gün'e yükselmektedir (10). Yapılan çalışmalar tanı amaçlı flebotomiler ile eritrosit transfüzyonu miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (9). Çok merkezli bir çalışmada ise organ disfonksiyonu ile alınan kan örneği miktarı arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (7). Flebotomi sırasında atılan volüm, kateterin ölü mesafesinin iki katını geçmemelidir (12). Arteriyel kateterizasyon, yapılan kan testlerini 1/3 oranında artırır. Kateter her seferinde aspire edilip yıkandıkça atık kan miktarı artar (9,13,14).

Yoğun bakımlarda yapılan biyokimyasal testler çok fazla ve gereksiz olabilmektedir. Ortalama olarak hastalardan 61-70 ml/gün flebotomi yapıldığı, transfüzyon olaylarının %29'unda indikasyon belirlenmediği, transfüzyonların genellikle her gün yapılan flebotomi nedeni ile yapıldığı vurgulanmış ve araştırmacılar tarafından kan alma konusunda konservatif olunması ve transfüzyon kılavuzlarına uyulması gerektiği sonucuna varılmıştır (15-17). Cerrahi yoğun bakımlarda yapılan çalışmalarda ise hasta tedavisini etkilemeden kan testlerinin % 50 oranında azaltılabileceği bildirilmiştir (18,19).



Gizli kanamalar diğer bir anemi nedenidir. Stres ülserleri, stres gastriti ve cerrahi hastaların postoperatuar dönemi yakın takip edilmelidir. Travma hastalarında retroperitoneal bölgeden kanamalar Hb değerlerinde akut düşümlere neden olabilir (20).

Kritik hastalarda fonksiyonel demir eksikliği, aneminin önemli bir nedenidir (21,22). Kritik hastada serum ferritin konsantrasyonu yüksek, transferin saturasyonu ve serum demir konsantrasyonu düşüktür (22,23). Bu nedenle, düşük demir düzeyleri heme biyosentezini ve eritropoezisi destekleyemez.

İnflamasyon döneminde salgılanan sitokinler [(TNF)- α , (IL)-6] ferritinin kopyalanması ve naklini indükler ve transferin reseptör mRNA'nın demir alımını bozar(24). Vazodilatör şokta ortaya çıkan nitrik oksitinin deferoşelataz aktiviteyi azaltarak fonksiyonel demir eksikliğine katkısı olduğu düşünülmektedir (25). (TNF)- α ve (IL)-6 eritrositlerin ömürlerini azaltmaktadır (7). İntraselüler kalsiyum miktarında artış ve 2,3 DPG konsantrasyonlarının artışı eritrositlerin şekil değiştirme özelliğini azaltır ve bu özelliğin kaybolması mikrosirkülasyonu bozar (26).

B12 ve folik asit eksikliğine bağlı olarak eritropoezis bozulur. Ancak bu eksiklikler % 2 civarında olup yerine konması kolaydır (27).

Hemofagositozisin eşlik ettiği histiositik hiperplazi (HHH) sitopeni veya pansitopeni ile karakterize olup sepsis ve malignensi durumlarında gözlenir. Strauss ve ark. (28) postmortem klinikopatolojik bir araştırmada 107 hastanın 69'unda (%67) HHH saptamışlardır. Bu çalışma sepsis ve kan transfüzyonlarının sinerjik bir etkiyle tetikleyici rol oynadıklarını ortaya koymaktadır.

Renal korteksteki peritübüler interstisyel hücreler ve parenkimal karaciğer hücreleri eritropoetin (EPO) olarak adlandırılan glikoprotein hormon salgırlar. Bu hormon eritroid progenitor hücrelerde EPO reseptörlerine bağlanarak olgunlaşmalarını sağlar ve apoptozisi önler. Birçok çalışma EPO'nun nöroprotektif etkisinden de bahsetmektedir (29,30). Kritik hastalarda EPO'nun düşük seviyeleri anemiye neden olur, bu aneminin inflamatuvar mediyatörlerin eritropoetin gen yanıtını azaltmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir (20). Travma hastalarında yapılan bir araştırmada aneminin sürekli olduğu ve çoğul eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonları yapıldığı saptanmıştır (31).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise çok fazla transfüzyon yapılan yoğun bakım hastalarında mortalitenin de yüksek olduğu ancak bu hastaların APACHE II skorlarının yüksek olduğu ve yatış sürelerinin uzun olduğu vurgulanmıştır. Bu hastaların %75'inde Hb değeri 9 gr/dl'nin altındadır. Transfüzyon indikasyonunun en sık nedeni düşük Hb (%72) ve kanamadır (%25) (32).

Bir hastanın anemiyi tolere edebilmesi klinik durumu, belirgin komorbiditeler ve dolaşan volümle bağlantılıdır. Çalışmalar Hb değeri 7-9 gr/dl arasında olan hastaların transfüzyon gereksinimlerinin hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Hebert ve ark. (33)'nın 5298 hasta izlemi sonuçlarına göre bağımsız transfüzyon prediktörleri yaşa, APACHE II skoruna ve merkeze göre değişmektedir. Bu hastaların %35'inde akut kanama, %25'inde ise oksijen sunumunu artırmak için %80 oranında 2 ünite kan planlanmıştır.

1995'te Canadian Critical Care Trial Group tarafından kısıtlayıcı ve liberal ES transfüzyonunun mortalite ve morbiditeye etkisi araştırılmıştır. Yine aynı grup tarafından yapılan Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) çalışması; allojenik kan transfüzyonu yapılanlarda nazokomiyal infeksiyon, inflamatuvar yanıt, kanın yaşına ve nitrik oksit bağlanmasına bağlı olarak pulmoner ve sistemik vazokonstriksiyon ve immünosupresyon risklerini belirtmiştir (34,35).

Cochrane grubu ağır kardiyak hastalığı olmayanlarda kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin uygulanmasını ve transfüzyon eşiğini 7-9 gr/dl olarak önermektedir (36,37).

NE ZAMAN TRANSFÜZYON YAPILMALI

Yakın zamana kadar Hb düzeyinin 10 gr/dl ve Hct düzeyinin %30 hedeflenmesi kabul görmekte idi. Bu 10/30 kuralı 1942'de Adams ve Lund'un yaptıkları çalışmaya dayanmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar hem yoğun bakımda hem de perioperatif dönemde hastanın kliniği ile birlikte dokunun oksijen ihtiyacının karşılanmasının esas alınması gerektiğini vurgulamaktadır (38-40). Optimal Hb seviyeleri fizyolojik parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir.

1999 yılında Hebert ve ark. (38) 838 kritik hastada iki farklı stratejiyi uygulamışlardır. 'Liberal strateji' grubunda Hb 10 g/dl'nin altına düşünce ES transfüzyonu yapılmış, 'kısıtlayıcı strateji' grubunda ise Hb 7 g/dl'nin altına düşünce transfüzyon yapılmıştır. Hastane içinde mortalite, 'kısıtlayıcı strateji' izlenen grupta çok düşük saptanmıştır. 30 günlük mortalite oranı istatistiksel olarak farklı olmamasına rağmen 'kısıtlayıcı strateji' grubunun APACHE skorları ve ileri yaş oranları daha düşük olduğu için mortaliteleri de düşük bulunmuştur. 'Kısıtlayıcı strateji', akut miyokard enfarktüsü, anstabil anjinası olan kritik hastalar dışında etkin ve muhtemelen üstün olarak kabul edilebilir.

Vincent ve ark.'larının 146 yoğun bakım ünitesinin uygulamalarını izledikleri çalışmada pretansfüzyon Hb konsantrasyonlarının ortalama 8.4 g/dl olduğu ve çalışmaya katılan ünitelerin Canadian Critical Care Trial Grubunun çalışmalarından etkilendiği saptanmıştır (7,41).



Akut MI ve anstabil anjina olguları hariç kardiyovasküler hastalığı olan kritik hastalarda daha kısıtlayıcı bir stratejinin emniyetli olarak uygulanabileceği, aktif iskemik kalp hastalığı olanlarda ise literatürde hala netlik olmadığı, kan transfüzyonlarının miyokarda oksijen sunumu ve oksijen tüketimine bağlı olarak hastaya göre değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (42,43).

Normovolemik anemide oksijen sunumunu sağlayabilmek için birçok fizyolojik mekanizma devreye girer. Bu adaptasyon mekanizmaları kalp debisinde artış, organlar arasında kan akımının yeniden dağılımı ve oksijen ekstraksiyon oranındaki artıştır. Kan vizkositesinde azalma ve kalbin sempatik stimülasyonunun artışı yoluyla kalp debisi artar. Kan vizkositesindeki artış venöz dönüşü ve önyükü artırır. Bu arada sistemik vasküler direnç ve arkayük azalır. Anestezi altındaki hastada anemiye yanıt kalp hızı artışı ile olmaz, sadece atım volümü artar ve kalp hızındaki artış hipovolemi olarak değerlendirilmelidir (44).

ES transfüzyonuna, yetersiz oksijenasyonun bulgularına göre karar verilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda yeni bir ST segment depresyonu > 0.1 mV, yeni bir STsegment elevasyonu > 0.2 mV veya transözofageal ekokardiyografide duvar bozuklukları miyokardın oksijenlenmesinin yetersiz olduğunu gösterir (44).

ES transfüzyonunun amacı VO_2 'yi, dolayısıyla doku oksijenlenmesini artırmaktır. Ancak yapılan çalışmalarda yapılan transfüzyon ile DO_2 'de artış olmasına rağmen VO_2 'de buna paralel bir artış saptanmamıştır. Bunun nedeninin hem sunulan oksijenin yetersiz oluşu hem de eski kan kullanılması olduğu düşünülmüştür. Eski kan kullanıldığı zaman 2,3 DPG düzeyinde azalma ve proinflatuar maddelerin salınımı meydana gelir. VO_2 'de artış olmaması; oksihemoglobin eğrisinin sola kayması, eritrositlerdeki şekil bozukluğu ve alıcıda inflamatuvar reaksiyonlara bağlanmaktadır. Ayrıca, eritrositlerde oksijen değişimini sağlayan nitrik oksit düzeyi düşer ve nitrik oksit düzeyi düşük eritrositler vazokonstrüksiyon, platelet agregasyonu ve DO_2 'nin etkin olmamasında önemli rol oynar (44).

TRANSFÜZYON EŞİĞİ

Oksijen sunumu; hemoglobin konsantrasyonu, hemoglobinin değerinin saturasyon yüzdesi ve kalp debisine bağlıdır. Oksijen sunumundaki düşüş ise dokudaki oksidatif metabolizmayı engeller ve anabolik metabolizmaya kayma olur. Ancak transfüzyon yarar riskleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Aktif kanama olmayan hastalarda hemoglobinin 7 gr/dl'ye kadar kabul edilebilir (45).

ES transfüzyonu sıklıkla oksijen sunumunu artırmak için yapılmaktadır. Ancak bu tedavinin etkinliği tartışmalıdır, çünkü depolama işlemi oksijenin perifere aktarılmasını deprese eder. Kan ürünlerinin depolanması ile birlikte

zamana bağlı olarak metabolik, biyomekanik, moleküler değişiklikler meydana gelmektedir (46). Transfüzyondan 6 saat sonrasına kadar sistemik oksijen tüketiminde iyileşme olmaz, 15 günlük kanlarla gastrik intramukozal pH'da beklenmeyen bir düşüş olur. Eski kan transfüzyonu ile deforme eritrositlerin verildiğini ve mikropillerlerde obstrüksiyona neden olarak barsak iskemisi yaptığı söylenmektedir (47).

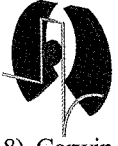
Purdy ve ark. (48) çalışmalarında 31 kritik hastayı değerlendirmişler ve 10 günlük kanın transfüze edildiği hastaların sağkalımlarının yüksek, 20 günden eski kan transfüze edilenlerde sağkalımın düşük olduğunu saptamışlardır. Vamvakas ve Carven'in (49) çalışmalarının sonucuna göre koroner arter cerrahisinde postoperatuar infeksiyon (pnömoni, yara yeri infeksiyonu) riski eski kan transfüzyonu ile birlikte artmıştır.

DEMİR TEDAVİSİ

Kritik hastalık anemisi kronik inflamasyon / kronik hastalık anemisine benzer ancak başlangıcı akutur. Bu sendromun en önemli nedeni endojen eritropoetin üretimini inflamatuvar sitokinler tarafından önlenmesidir (50). Folik asit, vitamin B12 ve demirden yoksun bir beslenme programı da yoğun bakımda erken dönemde ortaya çıkan aneminin nedeni olabilir (51). Rodriguez ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada kritik hastaların %13'ünde düzeltilebilir beslenme bozukluklarının olduğu ve %9'unda biyokimyasal olarak demir/demir bağlama kapasitesi < %15, ferritin < 100 ng/ml değerleri saptanmıştır.

Kronik hastalık anemilerinde demir emilimi uyarılır ve kemik iliğinde demir depolanır. Ancak depolanan demir efektif olarak kullanılmayabilir. Retikuloendotelial sistemde makrofajlar tarafından yeterli demir salınımı olmaz, ferritin konsantrasyonları artar, serum transferin düzeyleri normal sınırlardadır. Bu 'fonksiyonel demir eksikliği' sitometri ile ölçülür ve yoğun bakım hastalarının % 35'inde mevcuttur. Cerrahi yoğun bakım hastalarında ve çoklu organ yetersizliği olan olgularda artan immün aktivasyona bağlı olarak demir metabolizması bozulur (52-55). Nutrisyonel veya fonksiyonel bir bozukluk olsun, gelişen eritroblastların heme sentezi için ihtiyacı karşılayacak yeterli demir yoksa olgunlaşan eritrositlerin Hb düzeyi suboptimal olacaktır. Hipokromik eritrosit oluşumunu önlemek için demir verilmelidir, ancak ne zaman, ne kadar, hangi yolla sorularının cevabı netleşmemiştir (56).

Eritroblastların demiri alımları erken dönemde olmaktadır. Sadece EPO tedavisi uygulanan hastalarda daha sonraki dönemde demir eksikliği ortaya çıkmıştır (57). Bazı küçük gruplarda yapılan çalışmalarda ise EPO ile birlikte demir de verilmiştir (58). Kritik hastalara demir uygulanması ile infeksiyon ve sepsise açık hastada serbest demirin bakteriyel üremesini artıracığı yönünde görüşler vardır (59,60). Yüksek demir ve yüksek transferin saturasyonu plazmanın savaşma



gücünü düşürür, hemodiyaliz hastalarında da yüksek serum ferritin düzeyi infeksiyon için risk faktörüdür (61,62). Demir tedavisinin kan transfüzyonu gereksinimlerini azaltmak veya otolog kan kapasitesini artırmakta etkin olduğu ispatlanmamıştır (12,58,63,64,65).

Hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalarında EPO gereksinimini azaltmak için demir yararlı olmaktadır, ancak kritik hastalarda bu yönde bir çalışma yapılmamıştır. Birçok klinik kanıt, EPO tedavisinden en iyi şekilde yararlanmak için demir takviyesini önermektedir (66). Demir hücre homeostazisi için gerekli bir mineraldir, fakat fazlası hücre hasarına neden olur (67). Yüksek konsantrasyonlarda serbest demir oksidatif hasara neden olur (68). Eğer anemi kritik hastada olduğu gibi multifaktöriyel ise o zaman demir tek başına yararlı olmaz, EPO ile birlikte verilmelidir. Yine, kritik hastalarda çok fazla çalışma olmamasına rağmen; yenidoğan, gebe ve kronik böbrek hastalarında yapılan araştırmaların sonuçlarına göre yüksek doz demir tedavisi düşük doz tedaviden daha etkili değildir (69).

ERİTROPOETİNİN ROLÜ

Yoğun bakım hastalarının %90'ının serum demir, total demir bağlama kapasitesi, demir / total demir bağlama kapasitesi oranı düşüktür fakat serum ferritin değeri genellikle yüksektir (27,58).

Multiorgan disfonksiyonu olan hastalarda da düşük demir ve yüksek ferritin düzeyleri mevcuttur. Demir parametreleri bozulduğu zaman serum EPO düzeyleri hafif yüksek, endojen EPO'ya retikülosit yanıtı bulgusu çok düşüktür. Demir eksikliği olan hastalarla kritik hastaların EPO düzeyleri karşılaştırıldığında Hct düzeyleri yakın olmasına rağmen kritik hastalarda düşük EPO düzeyleri bulunmuştur (2,70,71). Bu farklı EPO yanıtı inflamatuvar mediyatörler tarafından EPO geninin inhibe edilmesine bağlanmaktadır (72,73). Ayrıca bu inflamatuvar sitokinlerin kemik iliği üzerinden eritrosit üretimini direkt olarak inhibe ettiği ve demir metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir (74,75).

Kritik hastanın anemisi, farklı EPO üretimi ve demir metabolizması bozukluğu ile kronik anemiye benzer, bu yüzden kemik iliğinin eksojen EPO'ya yanıt verebileceği düşünülmektedir. Multiorgan yetersizliği olan hastalarda rekombinan human eritropoetin (rHuEPO) tedavisinin (600unit/kg) eritropoezisi uyardığı gösterilmiştir (76). 160 hastayı kapsayan bir çalışmada rHuEPO tedavisi ile ES transfüzyonu %50 oranında azalmıştır (64). Akut ve kronik kritik hastalara rHuEPO uygulandığı zaman ES transfüzyonunda azalma ve Hb düzeylerinde artma saptanmıştır ancak klinik sağkalım oranlarını etkilenmemiştir (65).

ERİTROSİT TRANSFÜZYONU

Kritik hastaların % 40'ına en az bir ünite ES transfüzyonu yapılır. Pretransfüzyon değeri 8.5 mg/dl olarak kabul edilen

olgularda transfüze edilen ES sayısı beşe ulaşır (7,8). Corwin ve ark.'nın (9) yaptığı araştırmanın sonucuna göre yoğun bakımda bir haftadan fazla kalan hastalarda ortalama ES transfüzyonu sayısı 9.5 ünite / hasta olarak belirlenmiştir. ES transfüzyonunun birçok yan etkileri vardır:

1. İnfeksiyon geçişi
2. Transfüzyona bağlı immünsupresyon (TRIM)
3. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI)
4. Mikrosirkülasyon bozukluğu
5. Allerjik reaksiyonlar

Antikor ve p24 antijenlerinin ortaya konduğu günden bu yana kan transfüzyonu ile HIV geçişi azalmıştır (77,78). Hepatit B virüsü ise günümüzde 103.000 transfüzyonda 1 görülmektedir (79). B19 parvovirüs hemolitik hastalıklar, gebelik, immünsupresyon dışında önemli değildir. ES'na bağlı bakteriyel kontaminasyonlar genellikle Yersinia Enterokolitika ile olur, ancak gram negatif bakterilere de rastlanmıştır (79,80).

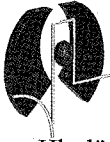
ABO uygunsuzluğuna bağlı olarak hemolitik reaksiyonlar 1000 hastada 1 görülebilir (81).

TRALI, morbidite ve mortalitesi yüksek olan nonkardiyojenik pulmoner ödemdir. 5000 transfüzyonda 1 görülür (47,82). Transfüzyondan sonra birkaç saat içinde ortaya çıkar. Yoğun bakım veya ameliyathanede predispozan inflamatuvar durum veya donörden nötrofil veya HLA antikorların pasif transferi veya eski hücre kan ürünlerinden biyolojik aktif lipidlerin transfüzyonu ile meydana gelir (82). TRALI gelişen olgularda destek tedavisi uygulanır, ancak transfüzyona bağlı ölümlerde TRALI üçüncü sırada yer alır.

ES transfüzyonları alıcının immün sistemini değiştirir (83). Donörden geçen lökositlerin 18 aya kadar alıcının kanında kaldığı bildirilmiştir (84,85). TRIM kanser rekürrenslerine neden olabilir ve nazokomiyal infeksiyon riskini artırır. Taylor ve ark. (86) çalışmasında ES transfüzyonu yapılan hastalarda nazokomiyal infeksiyon gelişme olasılığının 5 kat fazla olduğu, her ES transfüzyonu ile 1.5 kat arttığı bildirilmiştir.

ANEMİNİN ÖNLENMESİ

1. Pediatrik tüpler ve düşük hacimli kan tüplerinin kullanılması, arter kan gazı analizlerini azaltmak için sürekli SaO₂ ve ETCO₂ monitörizasyonlarına öncelik verilmesi (87-89),
2. NSAID ve asetil salisilik asit kullanımının azaltılması,
3. Stres ülser profilaksisi uygulanması (nazokomiyal pnömoni riskini artıracığı unutulmamalıdır) (90),
4. Demir tedavisi (EPO tedavisine destek olacaktır) (69,91),
5. Askorbik asit desteği (demir emilimini artıracaktır) (92),
6. Antifibrinolitikler (perioperatif kan transfüzyonu ve kanamaya bağlı tekrar operasyon olasılığını azaltacaktır) (93),
7. Eksojen rHuEPO uygulanması (eritropoezisi hızlandıracak



ve Hb düzeyleri artarak ES transfüzyonunu azalacaktır, hastaların sağkalımlarına etkisi net değildir) (94,95), 8. Point of Care (POC) testler doğru sonuçlar ve uygulama avantajlarından dolayı artık kabul görmektedir. Mikrolitre kadar düşük örnekler alınıp hatta bazı özel durumlarda sensörlerle veya kapalı sistem ekstrakorporeal çalışan aygıtlarla kanı hastaya tekrar geri veren sistemler mevcuttur. Günümüzde bu yöntemin en sık kullanıldığı alan glukoz monitörizasyonudur (96,97). Yatakbaşı glukoz monitörizasyonunda hata oranı \pm % 15 dir. 200 travma hastasında POC test yöntemi ile hekimlerin tanı ve tedavi planlarının nasıl etkilendiği sorgulandığında Hb ve kan gazı analiz sonuçlarının tedaviyi yönlendirdiği, elektrolit ve üre sonuçlarının % 6 olgunun tedavisinde etkin olduğu saptanmıştır (98).

KAYNAKLAR

1. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL (2003) Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 31:406-410.
2. Corwin HL, Hampers MD, Surgenor SD (2003) Anemia, blood transfusion, and erythropoietin in the critically ill. *Clinical Pulmonary* 10: 219-225.
3. Rudis MI, Jacobi J, Hassan E, Dasta JF (2004) Managing anemia in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 24: 229-247.
4. DeBellis RJ (2007) Anemia in critical care patients: Incidence, etiology, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *American Journal of Health-System Pharmacy. Use of treatment guidelines and protocols to improve outcomes in cancer and critical care patients with anemia* 64(Supplement 2):14-21.
5. Hebert PC, Tinmouth A, Corwin H (2003) Anemia and red cell transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 31: 672-677.
6. Chant C, Wilson G, Friedrich JO (2006) Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Critical Care* 10:R140.
7. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499-1507.
8. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2004) The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill- current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 32:39-52.
9. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A (1995) RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest* 108:767-771.
10. Potolidis E, Vakouti E, Georgopoulos D (2005) Anemia in critically ill patients. In Vincent L (ed) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Printed in Germany, pp 491-504.
11. Fink P (2004) Pathophysiology of intensive care unit acquired anemia. *Critical Care* 8:9-10.
12. Richard CM, Couchman BA, Schmidt SJ, Dank A, Purdie DM (2003) A discard volume of twice the vascular line deadspace ensure clinically accurate arterial blood gases and electrolytes and prevents unnecessary blood loss. *Crit Care Med* 31:1654-1658.
13. Low LL, Harrington GR, Stolfus DP (1995) The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest* 108:216-219.
14. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, et al (2000) Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics* 106:E19.
15. Napolitano LM (2004) Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Critical Care* 8:1-8.
16. Timouth AT, McIntyre LA, Fovler RA (2008) Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ* 178:49-57.
17. Corwin HL, Surgenor SD, Gettinger A (2003) Transfusion practice in the critically ill. *Crit Care Med* 31:668-671.
18. Cavill I (2002) Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 15: 399-409.
19. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B (2001) Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28: 2430-2436.
20. Vincent JL, Sakr Y, Creteur J (2003) Anemia in the intensive care unit. *Can J Anesth* 50:53-59.
21. Scharte M, Fink MP (2003) Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 31: 651-657.
22. Weiss G (2002) Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. *Blood Rev* 16:87-96.
23. von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU (1999) Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 27:2630-2639.
24. Rogers JT (1996) Ferritin translation of IL-1 and IL-6: the role of sequences up stream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood* 87:2525- 2537.
25. Furukawa T, Kohuo H, Tokunaga R, Takenani S (1995) NO-mediated inactivation of mammalian ferroschelataze in vivo and in vitro: possible involvement of the iron sulphur cluster of the enzyme. *Biochem J* 310:533-538.
26. Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ (1989) Red blood cell deformability in sepsis. *Am J. Respir Crit Care Med* 157:421-427.
27. Rondriquez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al (2001) Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 16:36-41.
28. Strauss R, Neureiter D, Westemburger B, et al (2004) Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients-A postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 32:1316-1321.
29. Digicaylioglu M, Lipton SA (2001) Erythropoietin mediated neuroprotection involves cross talk between Jak-2 and NF-kb signalling cascades. *Nature* 412:641-647.
30. Lipton SA (2004) Erythropoietin for neurologic protection and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 350:2516-2517.
31. Shapiro MJ, Gettinger A, Corwin HL, et al (2003) Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *J Trauma* 55:269-274.
32. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, et al (2002) Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 57:530-534.
33. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al (1999) Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 3:57-63.
34. Chohan SS, McArdle F, McClelland DB, Mackenzie SJ, Walsh TS (2003) Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sang* 84:211-218.
35. Napolitano LM, Lowry SF (2004) Current status of blood component therapy in surgical critical care. *Curr Opin Crit Care* 10:311-337.
36. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al (2002) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Lib CD002042*.
37. Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D (2002) Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 16:187-199.



38. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409-417.
39. Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, et al (2001) Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion* 41:591-595.
40. Stehling L, Simon TL (1994) The red blood cell transfusion trigger. Physiology and clinical studies *Arch Pathol Lab Med* 118:429-434.
41. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al (1998) A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 26:482-487.
42. Walsh TS, McClelland DB (2003) When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease? *Br J Anaesth* 90:719-722.
43. Hebert PC, Szick S (2000) The anemic patient in the intensive care unit: how much does the heart tolerate. *Curr Opin Critical Care* 6:372-380.
44. Marcucci C, Madjdpour C, Spahn DR (2005) Physiology, benefits and risks of red blood cell transfusion. In Vincent L (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Printed in Germany, pp 505-516.
45. Marshall JC (2004) Transfusion trigger: when to transfuse? *Critical Care* 8:31-33.
46. Offner PJ (2004) Age of blood: does it make a difference? *Critical Care* 8:24-26.
47. Marik PE, Sibbald WJ (1993) Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 269:3024-3029.
48. Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM (1997) Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. *Can J Anaesth* 44:1256-1261.
49. Vamvakas EC, Carven JH (1999) Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 39:701-710.
50. Krantz SB (1994) Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *M J Med Sci* 307:353-359.
51. Cavill I (2002) Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17:19-23.
52. Andrews NC (1999) Disorders of metabolism. *N Engl J Med* 341:1986-1995.
53. Pateril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdoch SD, Bellamy MC (2001) Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 29:473-478.
54. Viljoen M, Coetzee IH, Roux LJ, Pretorius JP (1994) Anemia in surgical intensive care patients. *Haematologica* 79:19-24.
55. Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al (1998) High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 44:361-367.
56. Cavill I (2002) Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 15:399-409.
57. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B (2001) Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28:2430-2436.
58. Van Iperen CE, Gaillard CAM, Kraaijenhagen RJ, et al (2000) Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:2773-2778.
59. Hoen B (1999) Iron and infection: clinical experience. *Am J Kidney Dis* 2:30-34.
60. Jurado RL (1997) Iron, infections and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 25:288-295.
61. Hunter RL, Bunnet B, Towns M, Vogler WR (1984) Transferrin in disease 2: defects in the regulation of transferrin saturation with iron contribute to susceptibility to infection. *Am J Clin Pathol* 81:748-753.
62. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C (1993) Bacteremia in patients on chronic haemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 64:95-100.
63. Besarab A, Frinak S, Yee J (1999) An indistinct balance: safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 10:2029-2043.
64. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al (1999) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 27:2346-2350.
65. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2002) Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: randomized controlled trial. *JAMA* 288:2827-2835.
66. Horl WH (2002) Non-erythropoietin-based anemia management in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 11:35-38.
67. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR (2002) Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol* 76:219-228.
68. Urbanski NK, Beresewicz A (2000) Generation of OH initiated by interaction of Fe and Cu with dioxygen: comparison with the Fenton chemistry. *Acta Biochim Pol* 47:951-962.
69. Lapointe M (2004) Iron supplementation in the intensive care unit: when, how much, and by what route. *Crit Care* 8:37-41.
70. Corwin HL (2004) Erythropoietin in the critically ill-is it more than just blood? *Crit Care* 8:325-326.
71. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al (1997) Erythropoietin response in critically ill patients. *Intensive Care Med* 23:159-162.
72. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W (1997) Erythropoietin gene expression is suppolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol* 273:1067-1071.
73. Jelkmann W (1998) Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 18:555-559.
74. Means RT Jr, Krantz SB (1992) Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of ch. *Blood* 80:1639-1647.
75. Krantz SB (1994) Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 307:353-359.
76. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, Aubuchon JP (1999) Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med* 340:438-447.
77. Goodnough LT (2003) Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 41:678-685.
78. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ (1996) The risk of transfusion transmitted viral infections. *N Engl J Med* 334:1685-1690.
79. National report (1997) Red blood cells transfusion contaminated with *Yersinia enterocolitica* United States 1991-1996, and initiation of a national study to detect bacteria associated transfusion reactions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:553-555.
80. Dellinger EP, Anaya DA (2004) Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Critical Care* 8:18-23.
81. Ness PM, Shirley RS, Thoman SK, Buck SA (1990) The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings and clinical significance. *Transfusion* 30:668-693.
82. Looney MR, Gropper MA, Matthey MA (2004) Transfusion-related acute lung injury: A review. *Chest* 126:249-258.
83. Raghavan M, Marik P (2005) Anemia, allogenic blood transfusion and immunomodulation in the critically ill. *Chest* 127:295-307.



84. Vamvakas EC, Blajchman MA (2001) Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: Fact or fiction? *Blood* 97:1180-1195.
85. Lee TH, Stromberg RR, Heitman J, Tran K, Busch MP (1994) Quantitation of residual white cells in filtered blood components by polymerase chain reaction amplification of HLA DQ- A DNA. *Transfusion* 34:986-994.
86. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al (2002) Impact of Allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2249-2254.
87. Merlani P, Garnerin P, Diby M, Ferrin M, Ricou B (2001) Quality improvement report: Linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical tests: Blood gas analysis in intensive care. *BMJ* 323:620-624.
88. Schmitz BD, Shapiro BA (1995) Capnography: *Respir Care N Am* 1:107-117.
89. Jubran A, Tobin MJ (1996) Monitoring during mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 17:453-473.
90. Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C (1996) Stomach as a source of colonization of the respiratory track during mechanical ventilation.: Association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 9:1729-1735.
91. Horl WH (2002) Non-erythropoetin-based anemia management in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 17:35-38.
92. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC (1999) Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoetin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int* 55:2477-2486.
93. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, et al (2001) Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* CD001886.
94. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al (1997) Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? *Am J Respir Crit Care Med* 155:1618-1623.
95. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH (1993) Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 21:860-866.
96. Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ (2000) Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 124:257-266.
97. Barie P (2004) Phebotomy in the intensive unit: strategies for blood conservation. *Crit care* 8:34-36.
98. Asimos AW, Gibbs MA, Marx JA, et al (2000) Value of point-of-care blood testing in emergent trauma management. *J Trauma* 48:1101-1108.