



**ERİTROSİT SÜSPANSİYON TRANSFÜZYONU YAPILAN
HASTALARDA TRANSFÜZYON ÖNCESİ VE SONRASINDA
OKSİDATİF STRES VE ADMA SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Grv. Dr. Erhan BOZKURT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

AFYONKARAHİSAR 2014

**T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERİTROSİT SÜSPANSİYON TRANSFÜZYONU
YAPILAN HASTALARDA TRANSFÜZYON ÖNCESİ VE
SONRASINDA OKSİDATİF STRES VE ADMA
SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan BOZKURT

DANIŞMAN

Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
tarafından 14.TUS.03 proje numarası ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR 2015

KABUL ONAY SAYFASI

Tez başlığı: Eritrosit Süspansiyon (ES) Transfüzyonu Yapılan Hastalarda Transfüzyon Öncesi ve Sonrasında Oksidatif Stres ve ADMA Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tezi hazırlayan: Arş.Grv.Dr. Erhan BOZKURT

Tez Savunma Tarihi:05/10/2015

Tez Kabul Tarihi: 05/10/2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Gürsel ACARTÜRK

Üye

Doç. Dr. Şeref YÜKSEL

Üye

Doç. Dr. Altuğ ŞENOL

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Ahmet SONGUR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve alakasını benden esirgemeyen sürekli güleryüzlü ve hoşgörülü olan tez danışmanım ve Nefroloji anabilim dalı başkanımız sayın Doç. Dr. Şeref YÜKSEL' e; yardımlarını ve bilgisini hiç bir zaman benden esirgemeyen tezimde büyük katkısı olan anabilim dalımız öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Gürsel ACARTÜRK' e; yine bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan Doç. Dr. Ahmet AHSEN' e; laboratuvar çalışmalarımızda yardımcı olan Arş. Grv. Dr. H. Buğra KOCA ve Arş. Grv. Dr. Ayhan VURMAZ' a

Uzun yıllar beraber adeta bir aile gibi olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma; Kliniğimiz tüm hemşire ve personeline sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU	3
2.1.1. TANIM	3
2.1.2. KAN KORUYUCU MADDELER	3
2.2. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ÇEŞİTLERİ	5
2.2.1. TAZE ERİTROSİT SÜSPANSİYONU	5
2.2.2. LÖKOSİTİ AZALTILMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU	5
2.2.3. YIKANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU	6
2.2.4. DONDURULMUŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU	6
2.2.5. IŞINLANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU	7
2.3. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI	7
2.3.1. KANAMA VEYA ŞOK	8
2.3.2. CERRAHİ	8
2.3.3. YANIKLAR	9
2.3.4. ANEMİ	9
2.4. TRANSFÜZYON ÖNCESİ KARŞILAŞTIRMA TESTLERİ	10
2.5. KONTRENDİKASYONLAR, UYARILAR VE KOMPLİKASYONLAR	12

2.5.1. ERKEN KOMPLİKASYONLAR	13
2.5.1.1. İMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI.....	14
2.5.1.1.1 AKUT HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU(AHTR)	14
2.5.1.1.2. FEBRİL HEMOLİTİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONU (FNHTR)	16
2.5.1.1.3. TRANSFÜZYONA BAĞLI AKUT AKCİĞER HASARI(TRLI)	17
2.5.1.1.4. ALLERJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU	18
2.5.1.2. NON-İMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI.	19
2.5.1.2.1. VOLÜM YÜKLENMESİ	19
2.5.1.2.2. SEPTİK ŞOK	19
2.5.1.2.3 MASSİF KAN TRANSFÜZYONU	20
2.5.1.2.3.1 MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HİPERPOTASEMİ	21
2.5.1.2.3.2 MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI SİTRAT TOKSİSİTESİ.....	21
2.5.1.2.3.3. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HİPOTERMİ	22
2.5.1.2.3.4. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI ASİDOZ.....	22
2.5.1.2.3.5. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI KOAGÜLOPATİ	22
2.5.1.2.3.6. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HİPOTANSİYON	23
2.5.1.2.3.7. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI PULMONER MİKROEMBOLİZASYON	23
2.5.1.2.3.8. KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HAVA EMBOLİSİ ...	24

2.5.1.2.3.9. KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI İMMÜNOSUPRESYON	24
2.6. DOZ VE UYGULAMA	24
2.7. OKSİDATİF METABOLİZMA	26
2.7.1. SERBEST RADİKALLER.....	26
2.7.2. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	28
2.7.3. OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	29
2.7.3.1. ATEROSKLEROS VE OKSİDATİF STRES.....	29
2.7.3.2. HİPERTANSİYON VE OKSİDATİF STRES	29
2.7.3.3. DİABET VE OKSİDATİF STRES.....	30
2.7.3.4. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ, DEMİR TEDAVİSİ VE OKSİDATİF STRES.....	30
2.7.3.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES	31
2.8. ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN (ADMA)	32
2.8.1. YÜKSEK ADMA DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	33
2.8.1.1. KARDİYOYASKÜLER HASTALIKLAR VE ADMA	33
2.8.1.2. BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ADMA.....	34
2.8.1.3. RENAL TRANSPLANTASYON VE ADMA	35
2.8.1.4. DİABETES MELLİTUS VE ADMA	35
2.8.1.5. KARACİĞER YETMEZLİĞİ, SİROZ VE ADMA	36
2.8.1.6. HİPERTANSİYON VE ADMA	37
2.8.1.7. HİPERLİPİDEMİ VE ADMA	37
2.8.1.8. HEMORAJİK ŞOK.....	38
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. HASTA SEÇİMİ	39
3.2. NUMUNE TOPLAMA	39

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	40
3.3.1 TOTAL OKSIDAN-ANTIOKSIDAN SEVİYE ANALİZLERİ:	40
3.3.1.1. TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE ANALİZİ:	40
3.3.1.2. TOTAL OKSİDAN SEVİYE ANALİZİ:	40
3.3.2. SERUM ADMA DÜZEYLERİNİN ANALİZİ:.....	41
3.4 İSTATİKSEL ANALİZLER	41
IV. BULGULAR.....	42
V. TARTIŞMA	46
VI. SONUÇ	49
VII. ÖZET.....	50
VIII. SUMMARY.....	51
IX- KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

ACD	:Adenin-sitrat-dekstroz
ADMA	:Asimetrik Dimetil Arjinin
AHTR	:Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
ANG II	:Anjiotensin II
AST	:Aspartat Aminotransferaz
ATP	:Adenozin trifosfat
CAT	:Katalaz
CPD	:Sitrat-Fosfat-Dekstroz
CPDA-1	:Sitrat, Fosfat, Dekstroz, Adenin
CRP	:C- Reaktif Protein
CMV	:Sitomegalovirüs
DIC	:Disemine intravasküler koagülasyon
ES	:Eritrosit Süspansiyonu
FNHTR	:Febril hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonu
GSH	:Glutathion
GPx	:Glutasyon Peroksidaz
GVHH	:Graft Versus Host Hastalığı
HB	:Hemoglobin
HCT	:Hemotokrit
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
HO	:Hidroksil
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
IFN-γ	:İnterferon-gama
IV	:Intravasküler

KKY	:Konjestif Kalp Yetmezliği
KBY	:Kronik Börek Yetmezliği
LDH	:Serum Laktat Dehidrogenaz
MDA	:Malondialdehit
MDS	:Myelodisplastik sendrom
NO	:Nitrik Oksit
PRMT	:Protein Arjinin N-metil Transferaz
ROO	:Peroksil radikali
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
SAG-M	:Salin-Adenin-Glukoz-Mannitol
SF	:Serum fizyolojik
SOD	:Süperoksit Dismutaz
O₂⁻	:Süperoksit anyonu
TAS	:Total Antioksidan Seviye
TDP	:Taze donmuş plazma
TNF-α	:Tümör Nekroz Faktör alfa
TRAIL	:Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı
TOS	:Total Oksidan Seviye
Ü	:Ünite
2O²	:Süperoksit anyonu
2,3 DPG	:2,3-difosfo gliserat

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo I	: Kan koruyucu maddeler ve kullanım süreleri.....	4
Tablo II	:Erken Transfüzyon Komplikasyonları.....	13
Tablo III	:Reaktif oksijen türleri.....	27
Tablo IV	:Antioksidanlar.....	28
Tablo V	: ES replasmanı sayılarına göre ayrılan grupların cinsiyet Ve yaş Ortalamaları.....	43
Tablo VI	: Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası TAS, TOS, ADMA seviyeleri	43
Tablo VII	: ES replasman sayısının TAS, TOS, ADMA üzerine etkisi	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil I: Transfüzyon öncesi testleri.....	11
Şekil II: ADMA sentezi ve NO ile ilişkisi.....	32
Şekil III: ADMA ve ilişkili olduğu hastalıklar.....	38
Şekil IV: Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası TAS seviyeleri....	44
Şekil V: Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası TOS seviyeleri.....	44
Şekil VI: Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası ADMA seviyeleri	45



I- GİRİŞ VE AMAÇ

Kan ürünleri; tam kandan hazırlanan hem kan komponentlerini hem de plazma fraksinasyon ürünlerini kapsar. Kan komponentleri ile eritrosit, lökosit, trombosit konsantreleri, plazma ve kriyopresipitat anlaşılmaktadır (1). Bir ünite tam kanın santrifugasyon yapılmasının ardından eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat elde edilmektedir (2).

Eritrosit süspansiyonu (ES) tam kandan 200-250 ml arasında plazmanın uzaklaştırılması ile veya aferez sistemi ile elde edilir. 1-6 °C'de antikoagulan/koruyucu solüsyonlar içerisinde saklanır (3). Eritrosit süspansiyonu, transfüze edilen başlıca kan komponentidir (4,5).

ES için ana transfüzyon endikasyonu eritrosit kitlesindeki azalmaya bağlı olarak oluşan oksijen taşıma kapasitesinde azalma ve buna bağlı olarak gelişen kliniğin açığa çıkmasıdır. Aplastik ve hipoplastik anemi, lösemi, myelodisplastik sendrom (MDS), konjenital hemolitik anemiler, talasemi, orak hücreli anemi, eritropoetin tedavisine cevap vermeyen kronik böbrek yetmezliği anemisi, kemoterapiye ve/veya radyoterapiye bağlı oluşan anemilerde ES kullanılır. Acil durumlarda ABO kan grubu bilinmeyen hastalara O grubu Rh (-) eritrosit süspansiyonları verilebilir. İzohemaglutininleri içeren plazmanın ayrıştırılmasından ardından sadece eritrositlerin transfüze edilmesiyle alıcının eritrositlerinin olası hemolizi de önlenmiş olur. Bir ünite ES aktif kanaması olmayan 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde hematokrit değerini %3, hemoglobin (Hb)'i ise 1 g/dL yükseltir (6,7).

Arteriyel ya da venöz kan akımının azalmasına bağlı dokunun yetersiz perfüzyonu sonucunda bu dokunun veya organın oksijensiz kalması olarak tanımlanan iskemi, hücresel toksik metabolitlerin birikmesi neticesinde hücre ölümüne neden olur. Hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin ortadan kaldırılması için reperfüzyon yani kan akımı gereklidir (8).

Ortaya çıkan dolaşım yetmezliğinin sonucu olarak, hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi meydana gelir. Tüm bu durumlar oksidatif strese neden olmaktadır (9).

Oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanan oksidatif stres ise protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu gibi mekanizmalarla doku hasarına yol açmaktadır (9, 10).

Doğal olarak bulunan bir aminoasid olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA), böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer gibi birçok organ ve hücrede bulunmaktadır. Plazma ADMA düzeyi ile endotel disfonksiyonu arasında korelasyon vardır. ADMA endotelial hücre adhezivitesini artırır, endotel bağımlı dilatasyonu bozar, vazokonstriksiyona yol açar, kan basıncını yükseltir. ADMA düzeyleri, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferel arteryel oklüzif hastalıklar ve overlap sendromu gibi birçok kardiovasküler ve metabolik hastalıkta yüksek saptanmıştır (11,12,13).

Çalışmamızda; hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olmayan sadece anemi etyolojisi ve gastrointestinal kanamaya bağlı anemisi nedeniyle takip edilen hastaların içinden semptomatik anemisi bulunan ve ES transfüzyon ihtiyacı olan hastalar dahil edildi. ES transfüzyon öncesi ve sonrasında oksidan - antioksidan dengelerini ve bu hastaların ADMA düzeylerindeki değişimlerini gözlemlenmesini amaçladık.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

2.1.1. TANIM

Donörden alındıktan sonra işlem görmeden kullanılan kan, tam kandır. Ortalama bir ünite tam kanın hacmi 450 ml'dir ve $\pm\%10$ değişebilmektedir. Tam kan başlıca eritrosit, trombosit, plazma ve pıhtılaşma faktörlerinden meydana gelmektedir. Bir ünite tam kanda yaklaşık 200 ml eritrosit, 250 mL plazma ve 63 ml antikoagülan bulunmaktadır. 24 saatten daha kısa süre beklemiş tam kana “taze tam kan” adı verilir.

Eritrosit süspansiyonu ise tam kanın trombositten zengin plazma kısmının ayrıştırılması ile elde edilir. Antikoagülan+koruyucu sıvı içine alınan tam kandan hazırlanır. Bunun için tam kanın alındığı torbaya bağlı ikinci bir boş torba gereklidir. Önce tam kan torbası santrifuj edilir, eritrosit ve plazma kısmı bu sayede çöktürülür, plazma kısmı üstte kalır ve plazma bir ekstraktör yardımıyla ikinci torbaya aktarılır. Bu sayede ilk torbada sadece eritrosit süspansiyonu kalır. Ek torbaya plazma aktarılırken 60-90 ml miktarında plazma eritrosit süspansiyonu içinde bırakılır. Böylece hem eritrositlerin metabolizması için gerekli besleyici ortam hem de yeteri kadar pıhtılaşma önleyici antikoagülan madde sağlanmış olur. Bu şekilde hazırlanan bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 ml kadardır. ES, tam kana göre daha küçük hacimde eşit oksijenasyon taşıma kapasitesi sunar (14).

2.1.2. KAN KORUYUCU MADDELER

Kan torbasına alınan kanın pıhtılaşmaması ve hücrelerin canlılığını sürdürebilmesi için antikoagülan ve koruyucu maddeler kullanılır. Bu koruyucu maddeler kan torbalarının imalatı esnasında konulurlar. Temel koruyucu maddeler; dekstroz, adenin, sitrat, sodyum bifosfat'tan oluşmaktadır. Dekstroz ve adenin;

eritrositlerin enerji ihtiyaçlarını karşılar ve ATP sentezlemesini sağlar. Sitrat; kan içindeki kalsiyum iyonu ile ilişkiye girerek pıhtılaşmayı engeller. Sodyum bifosfat ise ortamın pH'sını dengeler. Bu maddelerle bir ünite tam kan veya eritrosit süspansiyonu 1-6  C'da 21 gün kan merkezi dolabında saklanabilmektedir. Kanın, insan dışında bir kaynağı olmadığından dolayı saklanma süresini uzatmaya yönelik bazı deneyler yapılmış ve bu deneyler neticesinde ek maddelerle saklanma süresi 42 güne kadar çıkarılmıştır. Saklanma sürelerini artırmak amaçlı CPDA-1 (sitrat, fosfat, dekstrozu-adenin) ve SAG-M (saline, adenin-glikoz, mannitol) kullanılmaktadır. CPDA-1'de muhafaza edilen ES'lerin hematokritleri %70-80 olup 35 gün saklanabilir. SAG-M (salin-adenin-glukoz-mannitol), nutrice, adsol ve optisol gibi koruyucu solüsyonlu eritrosit süspansiyonların ise hematokriti %55-60, saklama süreleri 42 gündür. ACD (adenin-sitrat-dekstrozu) ve CPD (sitrat-fosfat-dekstrozu)'de saklananların hematokritleri CPDA-1'de saklanana benzer fakat raf ömürleri 21 gündür. CPD ve CPDA-1 eritrosit süspansiyonlarının hematokritlerinin daha yüksek olması viskoziteyi artırarak transfüzyon hızını yavaşlatabilir. Viskoziteyi azaltmak için CPD ve CPDA-1 eritrosit süspansiyonları 50-100 mL %0,9'luk NaCl ile dile edilebilir. Eritrosit süspansiyonlarına izotonik serum fizyolojik (SF)'ten başka hiçbir solüsyon ve ilaç ilave edilmemelidir (15,16,17).

Türkiye'de kullanılan koruyucu maddeler içeren torbalar ve eritrosit, tam kan kullanma süreleri řu şekildedir.

Tablo I : Kan koruyucu maddeler ve kullanım süreleri

ACD	(Adenin-sitrat-dekstrozu)	21 gün
CPD	(Sitrat-fosfat-dekstrozu)	21 gün
CPDA-1	(Sitrat, fosfat, dekstrozu, adenin)	35 gün

Eritrosit süspansiyonunun taze, yıkanmış, lökositten fakir, ışınlanmış ve dondurulmuş olmak üzere çeşitli türleri bulunmaktadır.

2.2. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU ÇEŞİTLERİ

2.2.1. TAZE ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Başlıca kullanım alanı talasemi ve orak hücreli anemi gibi kan hastalıklarında eritrosit değişimi uygulamasıdır. Yeterli oksijen taşıma kapasitesini sağlamak ve iki eritrosit değişimi arasında geçen zamanı mümkün olduğunca açmak için taze eritrosit süspansiyonu (<7 gün) kullanılmalıdır.

2.2.2. LÖKOSİTİ AZALTILMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Lökosit azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanılmasının 3 ana nedeni vardır. Birincisi gebelik veya önceden yapılan transfüzyonlara bağlı oluşan lökosit ve trombosit antikorlarının yol açtığı non hemolitik febril reaksiyonu önlemek. İkincisi kemik iliği nakli adayı olan aplastik anemili hastaların alloimmunizasyonunu önlemek. Üçüncüsü Human Immunodeficiency Virus (HIV) veya sitomegalovirüs (CMV) gibi viral hastalıkların geçişini azaltmak. ES' un bir ünitesi $1-3 \times 10^9$ lökosit içerir. Febril reaksiyonları önlemek için bu sayının 5×10^8 'in altında, alloimmunizasyon ve viral hastalıkların geçişini azaltmak için ise lökosit sayısının 5×10^6 'in altında olması gerekir (6).

Febril reaksiyonlar transfüzyon esnasında kullanılan filtrelerle önlenabilir, fakat amaç CMV bulaşmasını veya alloimmunizasyonu önlemekse önceden filtre edilmiş ürünler kullanmak daha etkindir (6,14). Lökositten fakirleştirilen eritrositlerin %10-15 kadarı filtreler yüzünden kaybedilir. Dördüncü kuşak filtrelerle lökositler %99,9 oranında arındırılır. Filtreleme işlemi hasta başında veya depolama öncesi kan merkezinde uygulanır. Depolama öncesi filtrasyon daha etkindir. Lökosit sayısını genellikle ünite başına 10^6 'nın altına indirir. Raf ömrü değişmez. Santrifügasyon ile lökositlerin yoğun olduğu tabaka (buffy coat) başka bir ortama alınır. Yöntemin etkinliği %70-80 kadardır. İşleme ek olarak 20-40 mikronluk filtreler kullanıldığında etkinlik %90-94'e çıkar (18).

2.2.3. YIKANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Eritrositlerin, SF ile yıkanması sonucunda trombosit, plazma ve lökositlerin önemli oranda uzaklaştırılması ile elde edilen eritrositlere yıkanmış eritrosit süspansiyonu denilir. Özel hücre yıkama cihazlarıyla hazırlanabileceği gibi manuel olarak da hazırlanabilir. Ancak otomatize yapılması daha etkindir. Eritrosit süspansiyonu, soğutmalı santrifüjde veya özel cihazlarda serum fizyolojikle 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilir. Bu uygulama ile trombosit ve plazma proteinlerinin önemli bir kısmı, lökositlerinde %70-90'ı temizlenmiş olur. Santrifüj esnasında %10-30 oranında eritrosit kaybı olabilir. Kan ürününün raf ömrü boyunca herhangi bir zamanda bu işlem yapılabilir. Açık sistemlerle hazırlandığında yıkanmış eritrosit süspansiyonları 24 saat içinde kullanılmalıdır (6,14).

Temel endikasyonu donörün plazma proteinlerine karşı meydana gelebilecek alerjik reaksiyonun engellenmesidir. Alıcıda ciddi tekrarlayan alerjik reaksiyonlar, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri varlığı, T-aktivasyon sendromu, neonatal ve intrauterin transfüzyonlarda, daha önceki transfüzyonlarda anti-IgA antikoru gelişmiş olan hastalarda eritrositler yıkanarak verilmelidir (19,20).

2.2.4. DONDURULMUŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

Dondurulmuş eritrosit süspansiyonları kriyoprotektif ajan olarak kullanılan %20'lik gliserolün eritrosit süspansiyonuna eklenmesi ile hazırlanır. Böylece eritrositlerin dondurulurken hemolize uğramaları önlenmektedir. %20 gliserol eklenmiş ES ardından sıvı azot yardımı ile -196 °C'de 2,5 dakika içinde dondurulur. Bu sayede hazırlanan ES yıllarca saklanabilir. Raf ömrü ortalama 10 yıl kadardır. Kullanılacağı zaman bu karışım 40 °C'de yavaşça eritilir. Gliserolden arındırılması için serum fizyolojik içinde yıkanır. Eritilen dondurulmuş ES 24 saat içinde kullanılmalıdır. Dondurulmuş ES sayesinde nadir eritrosit fenotiplerine sahip hastaların kanları uzun süreli saklanmaktadır. Ayrıca daha önce tansfüzyonlar sonucunda antikor gelişmiş hastalara uygun kan bulmak oldukça zor olduğundan bu tür hastalarda uygun bir kan bulununca gelecekte kullanabilme amacıyla dondurarak saklama günümüzde kullanılan bir yöntemdir. Dondurulmuş ES fazla miktarda ES' a gereksinim duyulan

afet durumlarında kullanılmak üzere stoklanabilmektedir. Plazmadan ayrıştırılmış olduğu için yıkanmış eritrosit süspansiyonları yerine de kullanılabilir. Normal eritrosit süspansiyonlarında bulunan lökosit sayısının %10'undan daha az sayıda lökosit içerdiklerinden dolayı geçmişte lökositten fakir eritrosit kaynağı olarak da kullanılmışlardır (21).

2.2.5. IŞINLANMIŞ ERİTROSİT SÜSPANSİYONU

İmmün kompetan bir kişide transfüzyon işlemi esnasında verilen yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler, HLA Class I-II antijenleri tarafından lenfositlere tanıtılır ve yok edilirler. Lenfositlere tanıtım işlemi yapılamaz ise, yabancı doku antijenlerini taşıyan lenfositler çoğalarak alıcının dokularını infiltre eder ve çoklu organ yetmezliğine neden olur. Bu olaya Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) denir. Işınlanmış ES kullanımı sayesinde transfüzyon ilişkili GVHH önlenir. Işınlama için Cesium (Cs-137) veya Cobalt (Co-60) kullanılır. Işınlama hücrelerin DNA'larında kimyasal çapraz bağlara sebep olur. 2500 cGy dozunda yapılmalıdır. Bu doz DNA'nın hasar görmesine yetecek kadar ancak hücrenin daha az hassas olan bölümlerinin normal çalışmasını engellemeyecek miktardadır. Işınlama sayesinde lökositler inaktive edilmektedir. İmmün yetmezlik, akut ve kronik lösemi, hodgkin hastalığı, yeni doğan hastalara yapılacak hücresel içerikli tüm kan ürünleri ışınlamalıdır (22).

2.3. ERİTROSİT SÜSPANSİYONU TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI

Kan komponentlerinin klinik kullanımında en önemli konu transfüzyonunun yapılmasının gerekli olduğuna karar verilmesidir. Bir hastaya kan komponent verilimi transfüzyonun güçlü yan etkileri göz önüne alındığında yararının çok daha fazla olduğu durumlarda yapılmalıdır (23). Ana koşul; eritrosit kitlesindeki azalmaya bağlı olarak oksijen taşıma kapasitesinde düşme ve bununla ilgili belirtilerin oluşmasıdır. Bu belirtiler arasında; taşikardi, yorgunluk, takipne, serebral hipoksiye bağlı belirtiler, angina pectoris, kalp yetmezliği sayılabilir. Aplastik ve hipoplastik

anemi, lösemi, MDS, konjenital hemolitik anemiler, talasemi, orak hücreli anemi, eritropoetin tedavisine cevap vermeyen kronik böbrek yetmezliği anemisi, kemoterapiye ve/veya radyoterapiye bağlı oluşan anemilerde ES kullanılır (6). Bir diğer endikasyonu da eritrositler, koagülasyon faktörleri veya trombositler gibi protein komponentlerinin eksikliğinin karşılanmasıdır. Klinik uygulamada kan transfüzyonunun %50'den fazlası cerrahi operasyonlar nedeniyle yapılmaktadır (24). Yenidoğanın hemolitik hastalığında kandaki zararlı maddelerin temizlenmesi için değişim transfüzyonu yapılabilmektedir. ES kardiyak bypass veya ekstrakorporeal şantlar gibi dolaşımın korunmasında kullanılabilir (25,26). Kullanımı esnasında ABO grubu henüz tespit edilmemiş ve acil olan durumlarda hastalara O grubu Rh(-) ES verilebilir. Bir ünite ES aktif kanaması olmayan 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde hematokrit değerini %3, Hb'i ise 1 g/dl yükseltir (6).

2.3.1. KANAMA VEYA ŞOK

Kan veya komponentlerinin başlıca transfüzyon endikasyonu kanamadır. Akut kan kayıplarının tedavisinde volum desteği sağlanmalı ve eritrosit kaybı yerine konmalıdır. Herhangi bir kardiyovasküler patolojisi bulunmayan hastalarda yaklaşık 1000 ml kan kaybı elektrolit solüsyonları ile tedavi edilebilir. 1000 ml ile 2000 ml arasındaki kan kayıplarında eritrosit süspansiyonu ve kolloid sıvılar kullanılmalıdır. 2000 ml üstündeki akut kan kayıplarında hem volum desteği sağlanmalı hemde ES kullanılmalıdır (27). Klinik ve deneysel çalışmalar hipovolemik (hemorajik) şok tedavisinde ES ve albümin gibi kristaloidlerin kombinasyonunun tam kan kadar volum eksikliğini tamamlamada etkili olduğunu göstermiştir (28).

2.3.2. CERRAHİ

Genel olarak Hb değeri 10 g/dl veya üzeri olan hastalardan çok az bir kısmı transfüzyon ihtiyacı gösterir. Hb değeri 7 g/dl veya altında olan hastaların çoğunda ise transfüzyon gereksinimine ihtiyaç duyulur. Kan transfüzyonuna karar verirken Hb değerinin yanında; hastanın yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, aneminin süresi, preoperatif kan kaybı ihtimali, operasyonun türü ve süresi göz önünde

bulundurulmalıdır. Orta risk grubundaki hastalarda cerrahi işlem sırasındaki 500 ml kanama iyi tolere edilebilir. Kristoloid solüsyonlarla normovoleminin sağlanması mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemli bir faktördür. Majör cerrahi operasyona bağlı 1000 ml'den daha fazla kan kaybı olan 100 hastada yapılan bir çalışmada hastalar, kan kayıplarının 2/3'ü hesaplanarak Hartmann solüsyonu (Ringer laktat solüsyonu: NaCl 102 mEq/l, KCl 4 mEq/l, CaCl₂, 3,5 mEq/l, sodyum laktat 27 mEq/l) ile tedavi edilmişlerdir. Postoperatif mortalite ve morbiditede kristaloid kullanılan hastalarda kan transfüzyonuna göre değişme solüsyon olmamış ve beklenmeyen komplikasyon gelişmemiştir (29).

2.3.3. YANIKLAR

Yanmış dokunun mikrosirkülasyonu önemli oranda artacağından dolayı ciddi yanığı olan hastalarda başlangıçta volum eksiğinin yerine konması gereklidir (30). Total vücut yüzeyinin %25'inden fazlası yanmış olan hastalarda ilk 24 saat içinde büyük volumlerde tuz solüsyonları uygulanmalıdır (31). Sonraki 5 günde ise plazma kaybı, plazma ve kolloid solüsyonlarla tamamlanmalıdır. Yanık sonrası erken dönemde gelişen ilerleyici anemideyse ES en iyi tedavi şeklidir (32).

2.3.4. ANEMİ

Genç hastalarda Hb düzeyi 7 g/dl'nin üzerinde ise anemiye bağlı semptom ve bulguların gelişmesi beklenmeyebilir. Uzun sürede ve yavaş yavaş gelişen anemilerde, dokulara oksijen taşınmasında görevli vücudun kompensatuvar mekanizmaları devreye girer. Kardiyak output ve hücre içi 2,3-difosfo gliserat (2,3-DPG) düzeylerinde artış gözlenir. Hb ile doku arasında gerçekleşen oksijen transportu daha düşük oksijen saturasyonunda gerçekleşir. Kronik anemilerde eğer hastada oksijen taşıma kapasitesinde düşmeye bağlı belirtiler yoksa ve Hb düzeyi ilaçlarla (demir, folik asit, vitamin B12 vs.) düzelebiliyorsa transfüzyon yapılmaz. Aplastik ve hipoplastik anemi, lösemi, MDS, konjenital hemolitik anemiler, talasemi, orak hücreli anemi, EPO tedavisine cevap vermeyen kronik böbrek yetmezliği

anemisi, kemoterapi ve radyoterapiye bağılı anemilerde kan transfüzyonu yapılabilir (6). Kronik anemilerde Hb seviyesi 7 g/dl'nin üstünde, yaşlı, ciddi kardiyak ve/veya pulmoner hastalığı olmayanlarda kan transfüzyonu gereksizdir (33).

Talasemi veya orak hücre anemisi olan hastalarda ise tam kan ve ES transfüzyonu yapılmasının nedenlerinden biri de eritropoezisi baskılamaktır. Ancak gereksiz transfüzyonların da demir birikimini arttıracakı akılda tutulmalıdır (34).

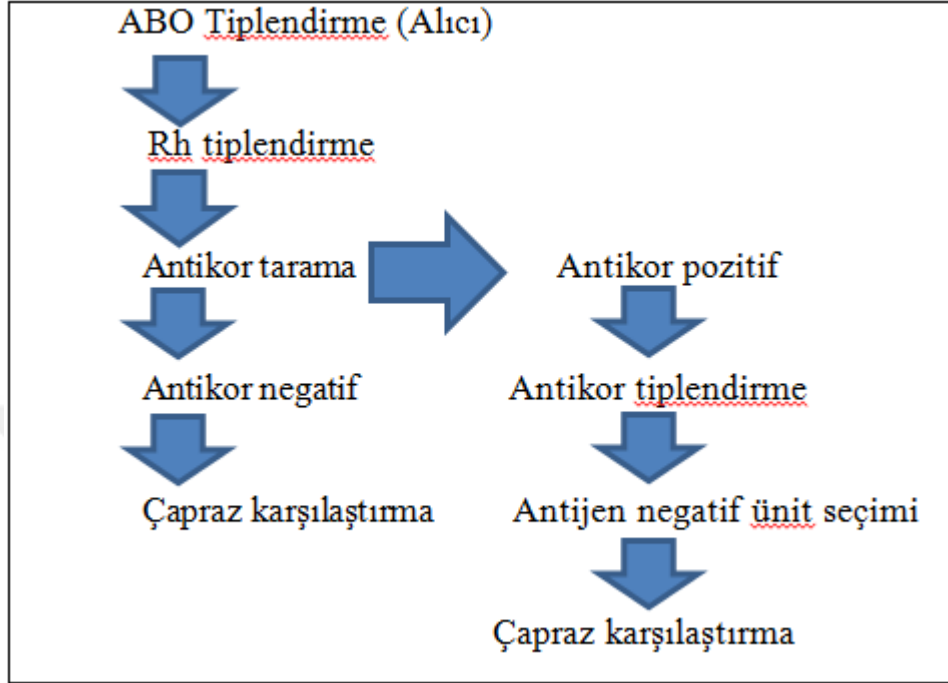
Unutulmamalıdır ki; ES transfüzyonu için gerçek endikasyon doku hipoksisi varlığıdır. Bir ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu aktif kanaması olmayan 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde hematokrit değerini %3, Hb'i ise 1 g/dl yükseltir (21,32). ES, oksijen taşıma kapasitesinde ve eritrosit kitlesinde artma gereksinimi olan normovolemik anemilerin tedavisinde de kullanılır; örneğin; böbrek hasarı veya malignitenin neden olduğu kronik anemi bunlardan biridir.

Hastanın transfüzyon ihtiyacına tespit edilen Hct veya Hb değerinden çok klinik durumuna göre karar verilir. Hacim genişletmeye ihtiyacı olmayan veya bunu tolere edemeyecek hastalarda tam kan yerine ES kullanmak daha avantajlıdır (ör: kalp ile ilişkili problemi olan anemik hastalar) (35).

2.4. TRANSFÜZYON ÖNCESİ KARŞILAŞTIRMA TESTLERİ

Kan transfüzyonu özel bir doku transplantasyonu olarak tanımlanabilir. Kan transfüzyonu 20. yüzyılın başlarında kan grubu antijenlerinin, tipleme yöntemlerinin ve verici-alıcı karşılaştırma testlerinin keşfi ile tıptaki uygulama alanına girmiştir (36). Daha sonra uygun antikoagülanların, kanın fraksinasyonuna olanak sağlayan biyolojik olarak uygun plastik torba sistemlerinin ve hastalık geçişini önlemek için mikrobiyolojik testlerin bulunmasıyla kan komponenti tedavisi aşamalı olarak gelişmiştir. Kan grubu serolojisi, vericiden antijenik olarak tam uyumlu olmayan alıcıya transfüze edildiğinde yabancı olarak tanınabilen, eritrosit yüzeyindeki antijenik maddelerin varlığının test edilmesidir (37,38). Eritrositlerinde belirli antijenik yapılar eksik olan bir birey, allojenik eritrosit antijenleri ile karşılaştığında bunlara karşı alloantikör üretme potansiyellerine sahiptir (39). Bazı eritrosit

antikorları ise belirgin bir duyarlaştırıcıya maruz kalmadan oluşabilir. Bunlar doğal antikorlar olarak isimlendirilir. Doğal antikorlar, ABO grup antijenlerini hedef alan anti-A ve anti-B antikorlardır (40,41).



Şekil I. Transfüzyon öncesi testleri (43).

Transfüzyon öncesinde yapılan karşılaştırma testleri kan grubu tiplendirme ve antikor tarama işlemi ile başlar. İlk etapta tiplendirme testleri ile alıcının ABO ve Rh tipleri belirlenir. ABO grubu dışında diğer antikorları araştırmak için antikor tarama testleri yapılmaktadır. Antikor tespit edilirse antikorun özelliğini belirlemek için antikor tanımlama yapılır. Antikor tanımlanırsa ABO/ Rh uygun ve antikora cevap olan antijen için negatif olan eritrosit üniteleri taranır. Daha sonra bu seçilen ünitelerin uygunluğu çapraz karşılaştırma testi (Cross Match) ile değerlendirilir (42-43 Şekil I).

Karşılaştırma testlerinin yapılması için plazma veya serum kullanılabilir. Serum kullanıldığında test sistemindeki eritrosit hücreleri yıkanmalıdır ve EDTA içeren salin ile süspanse edilmelidir. Plazma kullanıldığında ise EDTA içeren salin kullanılması gerekli değildir (43,44).

2.5. KONTRENDİKASYONLAR, UYARILAR VE KOMPLİKASYONLAR

Donör komponentlerinin alıcıya uygunluğunu saptamada ortaya çıkabilecek hataların önlemine almak; bununla beraber transfüzyon reaksiyonlarını tanımak ve kısa sürede en uygun müdahaleyi uygulamak hekimin sorumluluğudur. Transfüzyona başlamadan ve transfüzyon esnasında yapılması gereken bazı basit uygulamalar çok ciddi reaksiyonların gelişmesini önleyebilir. Hekim transfüzyona başlamadan önce alıcının doğru kişi olduğundan mutlaka emin olmalıdır. Transfüzyona başlamadan önce torbanın inspeksiyonu önemlidir. Renk değişikliği, hemoliz varlığı, yoğun bir kıvam halinde olması veya çökeltilerin varlığı söz konusu ise transfüzyona başlanmamalı, kan komponenti kan bankasına iade edilmelidir. Transfüzyon öncesinde, transfüzyon esnasında ve sonrasında vital bulgular yakın takip edilmeli ve kaydedilmelidir. Herhangi bir transfüzyon reaksiyonu gelişirse transfüzyon hemen sonlandırılmalı, acilen hastaya uygun tedavi başlanmalıdır (37). Elektif uygulamalarda her ünitenin ilk 25-50 ml'si çok yavaş olacak şekilde 10-15 dakikada verilmeli ve hastanın vital fonksiyonları yakından izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden reaksiyonlar genellikle kanın transfüzyonuna başlandığı esnada gelişir. İlk 15 dakikadan sonra transfüzyon hızı hastanın kardiyovasküler durumuna, verilecek ünitelerin sayısına ve hastanın toleransına göre ayarlanır. Aynı setten %0,9'luk NaCl dışında hiçbir solüsyon veya ilaç verilmemelidir. Özellikle ringer laktat veya kalsiyum içeren diğer solüsyonlar kesinlikle kan veya kan komponentleriyle beraber uygulanmamalıdır. Kan ve kan komponentlerinin uygulaması sırasında veya sonrasında gelişebilecek erken reaksiyonlar ve sınıflaması tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Erken Transfüzyon Komplikasyonları

Erken Transfüzyon Komplikasyonları	
Reaksiyon	Akut
İmmun	Hemoliz Ateş Alerji Anafilaksi Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı Hemoliz Sepsis
İmmun olmayan	Hipervolemi Hipotansiyon Metabolik komplikasyonlar Dilusyon Hipotermi Emboli

(İ. Sarı, F. Altuntaş, Transfüzyon ilkerleri ve erken komplikasyonlar: Türk Hematoloji Derneği, Destek Tedavileri ve İnfeksiyonlar Kursu, 16-18 Kasım 2007, Erzurum, Syf:72)

2.5.1. ERKEN KOMPLİKASYONLAR

Transfüzyon esnasında veya ilk 24 saat içinde gelişen yan etkiler olarak tanımlanırlar. Akut transfüzyon komplikasyonları immünolojik ve non-immünolojik olarak ikiye ayrılır. İmmünolojik transfüzyon reaksiyonları, transfüze edilen eritrosit, lökosit, trombosit ve plazma proteinlerinin alıcıda antikor yapımını stimüle etmesiyle

ortaya çıkarlar. Non-immünolojik reaksiyonlar ise transfüze edilen kan ürününün fiziksel ve kimyasal özelliğinden dolayı oluşurlar (45).

2.5.1.1. IMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

2.5.1.1.1 AKUT HEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU(AHTR)

Uygun olmayan kan transfüzyonunu takiben kısa süre içinde gelişen intravasküler hemolizle karakterizedir. AHTR'lerinin çoğu ES transfüzyonu sonrasında karşımıza çıkar. Taze donmuş plazma (TDP), trombosit konsantreleri gibi eritrosit antikorları içeren fakat hiç eritrosit içermeyen veya çok az eritrosit içeren kan komponentleri de nadiren AHTR yapabilir. Genellikle kan bankasının kayıt sistemindeki bir hatadan veya hastaya yanlışlıkla başka hastanın kanının verilmesinden kaynaklanmaktadır. Nadirde olsa, transfüzyonla birlikte %5 dekstroz, ringer laktat gibi uygunsuz sıvıların verilmesi de AHTR'na neden olabilir. AHTR, donörün eritrositlerindeki herhangi bir antijenle, alıcıda bu antijene karşı bulunan antikorun reaksiyonu sonucu meydana gelir. İntravasküler hemolize yol açan antikorların başında anti-ABO gelir. Antijen-antikor birleşmesi kompleman aktivasyonuna, kompleman aktivasyonu ise eritrosit membranının membran atak kompleksi tarafından yıkılmasına neden olarak intravasküler hemolizi oluşturur. AHTR'nun görülme sıklığı, verilen her bir ünite kan ürünü başına 1/38.000 olarak bildirilmektedir (44,46).

Talasemi, orak hücreli anemi ve lösemi gibi sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda ise alloimmünizasyon daha sık görülmektedir. Bu durum transfüzyona rağmen yeterli Hb artışı olmaması ve transfüzyon sırasında ateş yanıtı olarak karşımıza çıkabilir.

Semptomlar uygun olmayan kanın transfüzyonuna başlanmasından hemen sonra veya birkaç saat içinde başlar. Klinik dramatiktir. Huzursuzluk, ateş, titreme,

bulantı, kusma, göğüs ve sırt ağrısı, taşikardi, dispne, başlıca görülen semptomları olmakla beraber oligüri, hemoglobinüri, arteryel hipotansiyon, sarılık, siyanoz, hipotermi de görülebilir. Zamanla şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve akut böbrek yetmezliği (ABY)'ne kadar giden ciddi tablolar görülebilir. Operasyon esnasında aşırı kanama ve durmayan sızıntı tarzı kanama, AHTR açısından uyanık olmayı gerektiren bulgulardandır. Klinik tablonun ağırlığı ile verilen kanın miktarı arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Ayrıca antikor düzeyi de reaksiyonun şiddetini etkileyen bir faktördür. Transfüzyon yapılan hastalarda AHTR'ndan kaynaklanan mortalite oranı 1/600.000 ile 1/1.800.000 arasındadır. Ancak gelişen AHTR'nda mortalite oranı %25-40 arasında değişmektedir. Yaygın hemoliz, hayatı tehdit eden ABY, DIC ve şok en önemli mortalite nedenleri arasındadır. (46,47).

Tedavide ilk yapılması gereken uygulama transfüzyonun hemen sonlandırılmasıdır. Hastadan alınan kan örneği ile birlikte transfüze edilen kan ürünü, kan bankasına gönderilmeli, transfüzyon öncesi yapılan uygunluk testlerinin kayıtları kontrol edilmeli ve kan grupları ile Cross-match işlemi tekrarlanmalıdır. Hemoliz varlığını belirlemek için Hb düzeyi, trombosit sayımı, laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin düzeyleri, haptoglobin, coombs testi, hemoglobinüri tayini ile koagülasyon testleri aPTT, PT, fibrinojen düzeyi, D-Dimer (erken dönemde normal olabilir) yapılmalıdır. AHTR'nda hastanın direkt Coombs testi pozitif bulunur. Ayrıca serum LDH düzeyi yüksekliği, serum haptoglobin düzeyinin düşüklüğü, hemosiderinüri, hemoglobinüri ve indirekt bilirubin yüksekliği gibi intravasküler hemolize ait laboratuvar bulguları saptanır. Hastaya SF infüzyonuna başlanarak idrar volümünün 100 ml/saat üzerinde tutulması gereklidir. Bu amaçla furosemid (40-120 mg IV) ve/veya mannitol infüzyonu (%20 mannitol 30-60 dk, 100 ml/m² takiben 12 saatte 30 ml/m²/saat) kullanılabilir. 40-70 mEq/saat bikarbonat verilerek idrarın alkali yapılması (idrar pH=7,0 üzeri), Hb'in asit hematin şeklinde distal tübe çökmesini önler. Ağır olgularda yüksek doz steroid, oksijen, kardiyak outputun korunması için

adrenalin veya dopamin verilmesi gerekebilir. Renal yetmezlik geliştiğinde hemodiyaliz uygulaması hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, fibrinojen düzeyinde düşme, D-Dimer düzeyinde artış, hastada DIC geliştiğine dair bir ipucu olabilir. Bu durumda trombosit, kriopresipitat ve TDP transfüzyonu düşünülmelidir. Masif intravasküler hemolitik transfüzyon reaksiyonunda uygulanabilecek bir diğer tedavi yöntemi de terapötik eritrosit değişimidir. Bu işlemle uyumsuz eritrositlerin sayısı azaltılabilir (48).

AHTR gelişimini önlemek için yapılması gerekenler:

- 1) Kan grubu tayini ve antikor tarama testlerinin doğru ve eksiksiz yapılması.
- 2) Çapraz karşılaştırma ve uygunluk testlerinin eksiksiz yapılması.
- 3) Operasyona gidecek hastalara, hasta bilgileri ve kan grubunu içeren bileklik takılması.
- 4) Transfüzyon öncesi hasta bilgileri ile kan ürünü üzerindeki bilgilerin karşılaştırılması, kan grubu uyumuna bakılması.
- 5) Kan verilen setten %0,9'luk SF dışında mayi verilmemesi.

2.5.1.1.2. FEBRİL HEMOLİTİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONU (FNHTR)

En sık görülen transfüzyon reaksiyonlarından birisidir (%0,52). Transfüzyonu izleyen ilk 30 dakika ile ilk birkaç saat arasında gelişir. Başka bir nedene bağlı olmadan vücut ısısının 1 °C'den fazla artışı ve baş ağrısı en önemli bulgularıdır. Trombosit, lökosit antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyonlara bağlı gelişir (sitokin artışı; TNF- α , IL-1 gibi). Bu nedenle daha önce transfüzyon yapılmış hastalar ve multipar kadınlar FNHTR için daha fazla risk taşırlar. Klinik tablo AHTR, TRALI veya bakteriyemi ile karışabilir. Bu nedenle febril reaksiyon oluştuğunda transfüzyona ara verilmeli ve ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tedavide antipiretiklerle ateşi kontrol altına almak yeterli olur ve ateş düştükten sonra transfüzyona aynı ürünle devam edilebilir. FNHTR'da histamin salınımı olmadığından antihistaminik tedavisinin yeri yoktur. Ancak klinik pratikte gereksiz

yere sıklıkla uygulanmaktadır. Aşırı titreme olursa meperidin verilebilir. FNHTR gelişimini engellemek için kan ürünlerindeki lökositler uzaklaştırılmalıdır. Ancak lökositlerden salgılanan sitokinlerde febril transfüzyon reaksiyonuna yol açabildiğinden lökosit uzaklaştırma işlemi kanın depolanmasından önce yapılması gereklidir. Tüm bu önlemlere rağmen tekrarlayan febril transfüzyon reaksiyonu görülen hastalara, transfüzyon öncesi antipiretik (asetaminofen) veya kortikosteroidlerle premedikasyon yapılabilir (48).

2.5.1.1.3. TRANSFÜZYONA BAĞLI AKUT AKCİĞER HASARI (TRALI)

Genellikle kan ürününün verilmesini takiben ilk 6 saat içinde ortaya çıkan taşikardi, takipne, dispne, siyanoz ve ateşle karakterize hayati tehdit eden ciddi bir tablo olup bazı hastalarda hipotansiyon da görülebilir. Sıklığı 1/5.000 olarak bildirilmektedir. Hastanın kardiyak fonksiyonları normal, ancak bilateral pulmoner ödem tablosu mevcuttur. Fizik muayenesinde; oskültasyonda akciğer sesleri azalmış ve her iki akciğerde yaygın krepitasyon duyulur. Hastada derin hipoksemi gelişir. PaO_2/FiO_2 oranı 300 mmHg'nin altındadır. Pulmoner arter wedge basıncı 18 mmHg'nin altındadır. Akciğer radyografisinde bilateral infiltrasyon izlenir (49,50,51). Donördeki lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan küçük agregatlar pulmoner mikrosirkülasyonda tıkaçlara yol açar. Olguların önemli bir kısmında granulosit veya HLA sınıf I antikorlar saptanır. Bazı olgularda ise alıcının hücrelerine karşı donör plazmasında HLA sınıf II antikorlara rastlanmıştır. Ancak olguların tümünde lökosit antikorları saptanamamaktadır. Bu nedenle banka kanındaki hücresel komponentlerin parçalanması ile açığa çıkan lisofosfatidilkolinaz gibi biyolojik aktif lipidlerin de TRALI oluşumunda etkili olduğu, bu tür lipidlerin platelet activating factor reseptörlerine bağlanarak pulmoner yatakta hasar oluşturdukları ileri sürülmektedir (50). Akciğer mikro damar yatağında nötrofil agregasyonu ve aktivasyonu, antijen-antikor etkileşimi, pulmoner endotelyal hasar, vasküler permeabilite değişikliği, kapiller kaçış sonucu TRALI klinik tablosu gelişir.

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Öncelikle kardiyojenik - pulmoner ödem ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda transfüzyonu takiben hızlı gelişen ve solunum yetmezliği yapabilecek; hipervolemi, anafilaktik reaksiyonlar, bakteriyel kontaminasyon ve hemolitik transfüzyon reaksiyonları gibi nedenler akılda tutulmalıdır. Klinik tablo diğer ARDS olgularından daha selim seyreder. Ağır hipoksemi varlığında mekanik ventilasyon etkin olabilmektedir. Diüretik tedavisi genellikle etkili değildir. Özellikle hasta hipotansif olduğunda diüretikler tabloyu ağırlaştırabilir. Kortikosteroidlerin etkili olduğuna dair kontrollü çalışma bulunmamaktadır (51).

2.5.1.1.4. ALLERJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

Görülme sıklığı %1-2'dir. Kaşıntı, ürtiker gibi basit bulgulardan bronkospazm, anjionörotik ödem, anafilaktik reaksiyona kadar uzanan ciddi tablolarla kendini gösterir (39,45). Anafilaktik reaksiyon sıklığı 1/150.000 kadardır. Donör plazmasında bulunan proteinlere karşı oluşan antikorlar allerjik transfüzyon reaksiyonuna yol açmaktadır. Herhangi bir kan ürünü ile allerjik transfüzyon reaksiyonu oluşabilir. Ancak tam kan, plazma ve trombosit süspansiyonunda daha sık karşımıza çıkar. IgA eksikliği olan hastaya, IgA düzeyi normal donörden alınan kan ürünü transfüze edildiğinde anafilaktik reaksiyon oluşabilmektedir. Çünkü bu hastalarda anti-IgA antikorları mevcuttur (52). Histamin, allerjik yanıtın primer mediatörüdür. Hafif olgular antihistaminik verilerek kontrol edilebilir ve transfüzyonun kesilmesine ihtiyaç yoktur. Bu olgulara klofeniramine (antihistaminik) 10-20 mg IV/IM uygulanabilir. Ancak bronkospazm, anjionörotik ödem veya anafilaktik reaksiyon gibi ciddi allerjik transfüzyon reaksiyonlarında transfüzyon acilen sonlandırılmalı ve anafilaksi tedavisi uygulanmalıdır. Sık allerjik reaksiyon gelişen hastalarda transfüzyondan 30 dakika önce premedikasyon olarak antihistaminik uygulaması yapılabilir. Bu tür sık allerjik reaksiyon hikayesi bulunan hastalara yıkanmış eritrosit veya trombosit süspansiyonlarının verilmesi gereklidir. Hastanın IgA düzeyi düşükse, IgA düzeyi düşük donörden kan ürünü temin edilmesi önerilmektedir (45, 49).

2.5.1.2. NON-İMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

2.5.1.2.1. VOLÜM YÜKLENMESİ

Transfüzyon, volüm yüklenmesine bağlı olarak akut pulmoner ödeme neden olabilir (53,54). Kan hacmini hızlı artırmak kardiyak ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan ve artmış plazma hacimli kronik anemili hastalar tarafından iyi tolere edilemez. Transfüzyon esnasında veya hemen sonra nefes darlığı, ortopne, siyanoz, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği bulguları gelişirse hipervolemi düşünülmelidir. Hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı arasındaki dengesizliğin farkedilmesi tanı koydurucudur. Volüm yüklenmesi olan hastalarda infüzyon durdurulduğunda ve oturur pozisyona getirildiğinde semptomlar genellikle düzelir. Bu hastalara transfüzyona başlarken 40 mg IV furosemid uygulamak ve transfüzyon hızını 13 ml/kg/saat hızında tutmakta yarar vardır. Tedavide diüretikler ve oksijen tedavisi sıklıkla kullanılır. Semptomlar düzelmezse daha agresif bir tedavi (flebotomi) gerekebilir. Devam eden hızlı kanamalar haricinde anemik hastalara yavaş transfüzyon tercih etmek gereklidir. Çok hassas hastalarda transfüzyon komponentleri bölünebilir.

2.5.1.2.2. SEPTİK ŞOK

Günümüzde kan komponentleri transfüzyonu sonrasında nadir karşılaşılan bir komplikasyondur. Transfüze edilen kan ürününde bakteri bulunmasına bağlı gelişir (53,54). Enfekte kanın küçük volumde transfüzyonundan hemen sonra bulantı, kusma, yüksek ateş ve hipotansiyon ile kendini gösterir. Bunu DIC, renal yetmezlik ve şok izler. Septik şoktan şüphe edildiğinde transfüzyon hemen durdurulur ve IV antibiyotik tedavisi başlanır. Hastadan alınan kan ve transfüze edilen kan ürününden gram boyama, kültür gibi mikrobiyolojik testler yapılmalıdır. Septik şok gelişimini önlemek için donörün sorgulaması çok iyi yapılmalı, uygun asepsi koşulları sağlanarak kan alınmalı, transfüzyon filtrasyon ile yapılmalı ve kan ürününün buzdolabından çıkarılmasını mütakiben 30 dakika içinde transfüzyon başlatılmalı, kan ürünü daha fazla bekletilmemelidir.

Bakteriyel kontaminasyonu ve proliferasyonu önlemek için:

1-) Kan ürünü kan bankasında ve kan saklama dolaplarında muhafaza edilmelidir.

2-) Eritrosit süspansiyonu oda ısısında (20-24 °C) 4 saat içinde kullanılmalıdır.

– Transfüzyonun bitimine kadar maksimum 4 saat geçmelidir.

– Daha yavaş verilmesi gereken durumlarda küçük pediatrik torbalara ürünler konmalı ve maksimum 4 saatte transfüzyon bitirilmelidir.

3-) Eritrosit veya tam kan herhangi bir nedenle kan bankası saklama dolabının dışında kaldıysa:

– Oda ısısında ise 4 saatte, buzdolabında ise (1-6 °C) 24 saat içinde tüketilmelidir. Aksi takdirde ürün imha edilmelidir.

4-) Trombositler 5 günlük raf ömründen sonra kullanılmamalı ve transfüzyon 30 dakikada bitirilmelidir.

5-) TDP ve kriyopresipitat eritildikten sonra oda ısısında 4 saat veya buzdolabında 24 saatten fazla bekletilmemeli ve transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir.

6-) İdeal kan bankacılığında kan merkezini terk eden kan tekrar kan merkezine dönmemelidir.

7-) Soğutucu ve yalıtılmış saklama kaplarıyla (<10 °C) transport yapılmayan kanlar 30 dakika içinde kan merkezine iade edilmelidir (özel taşıyıcı kaplarda 24 saat kalabilir).

8-) Kan merkezi dışında servislerde kesinlikle kan ve kan ürünü saklanmamalıdır.

2.5.1.2.3 MASSİF KAN TRANSFÜZYONU

24 saat içinde hastaya total kan volumüne eşit miktarda transfüzyon yapılması, 10 ünitenden fazla tam kan veya 20 ünitenden fazla eritrosit süspansiyonu verilmesi massif kan transfüzyonu olarak tanımlanır. Massif kan transfüzyonu çoğu kez hayat kurtarıken bazende ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bunların

başlıcaları metabolik asidoz, hiperpotasemi, sitrat toksisitesi, hipokalsemi, hipotermi, dilüsyon ve pulmoner mikroembolizasyondur.

2.5.1.2.3.1 MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HİPERPOTASEMİ

Kan bankalarında saklanmakta olan kan ürünlerinde potasyum düzeyi, saklama zamanına bağlı olarak yükselmektedir. Özellikle uzun süre kan ürünü kullanılmamışsa potasyum konsantrasyonu artar. Bunun nedeni eritrosit içindeki potasyumun hücre dışına çıkmasıdır. Fazla miktarda kanın hızlı olarak transfüze edilmesi de hastada hiperpotasemiye yol açabilir. Özellikle renal yetmezlik, şokla birlikte asidoz ve hemolizi olan hastalarda bu durumla daha sık karşılaşılır. Massif transfüzyon yapılan hastaların çoğunda böbrek yetmezliği ya da myonekrosis yoksa hipokalemi olur. Teorik olarak çok sayıda kan transfüzyonu yapıldığında hiperkalemi mümkün gibi görünmesine rağmen transfüzyon hızı 100-150 ml/dk olmadıkça hiperkalemiye bağlı klinik problemler görülmez. Massif transfüzyon yapılan hipokalemi ve hiperkalemili hastalarda plazma potasyum seviyeleri moniterize edilerek takip edilmelidir (55,56).

2.5.1.2.3.2 MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI SİTRAT TOKSİSİTESİ

Kan ürünlerinde antikoagülan olarak kullanılan sitrat, karaciğerde metabolize olur. Massif transfüzyonda, karaciğer yetmezliğinde ve şokta hastanın kanında sitrat miktarı artar. Kanda antikoagülan koruyucu olarak kullanılan sitrat, transfüzyon sonrası alıcının iyonize kalsiyumuna bağlanır. Artmış sitrat düzeyi de hipokalsemiye yol açar. Bu durumda intravenöz kalsiyum verilmesi gerekmektedir. Hipokalsemi hipotansiyon, nabız basıncının daralması, diastolik ve santral venöz basınçta düşme sitrat intoksikasyonunun belirtileridir. Ancak sitratlı kan dakikada 150 cc'den daha hızlı verilmedikçe bu bulgular ortaya çıkmaz. Kalsiyum seviyesindeki geçici değişiklikler önemsiz hemodinamik değişikliklere neden olur. Bu yüzden kan transfüzyonu sırasında rutin kalsiyum verilmesi tavsiye edilmez. Ancak hipotermi, karaciğer hastalığı, karaciğer transplantasyonu, hiperventilasyon, serum kalsiyum

seviyesindeki azaltır ve sitrat intoksikasyonunu gelişme riskini artırır. Bu vakalarda gözetim altında 1,5 mg/kg/dk hızla kalsiyum klorid verilmesi gerekir (55,57).

2.5.1.2.3.3. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HİPOTERMİ

Eritrosit süspansiyonları 1-6 °C arasında saklanır. Bu ürünlerin büyük miktarlarda transfüzyonu hastada hipotermiye yol açar. Hipotermiye sekonder olarak pıhtılaşma sistemleri etkilenir. Pıhtılaşma faktörlerinin yapımında azalma olur. Ayrıca hipotermi eritrositlerdeki 2,3-DPG düzeyini azaltır böylece Hb'in oksijene olan affinitesi artar, doku hipoksisi gelişir. Hipotermi trombosit fonksiyonlarını bozar ve karaciğerin sitratı metabolize etme etkisini azaltır. Soğuk kan ürünü, santral venöz kateterle atriuma yakın bir noktaya verildiğinde ciddi aritmilere yol açabilmektedir. 50 ml/dk'nın üzerindeki hızla yapılan transfüzyonlarda, hastada yüksek titrede soğuk agglutinin varlığında ve exchange transfüzyonlarda kanı ısıtmak gerekir. Bu durumlarda özel cihazlar yardımıyla kan ısıtılır. Ancak dikkat edilmesi gereken diğer bir husus, kan ürününün 42 °C'nin üzerinde ısıtılmamasıdır. Çünkü 42 °C'nin üzerinde ısıtmak kan ürünüde hemolize neden olur (55,56,57).

2.5.1.2.3.4. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI ASİDOZ

CPD Adenin solüsyonu içindeki kanın pH'sı düşer. Bu olay artmış CO₂ konsantrasyonuna bağlıdır. Bunu önlemek için her 4-5 ünite transfüzyondan sonra bir ampul (44 mEq) sodyum bikarbonat yapılması önerilir (55).

2.5.1.2.3.5. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI KOAGÜLOPATİ

Massif transfüzyon yapılan hastalarda diffüz patolojik kanama görülebilir. Massif transfüzyonu yapılan hastalarda trombosit sayısında belirgin düşme olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden massif transfüzyon sırasında mekanik olmayan kanamaların en önemli nedenlerinden birisinin trombositopeni olduğu ileri sürülmüştür (55). Harrigen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 22 yaralı hastaya

en az bir ünite kan transfüzyonu yapmışlar ve birkaç hafta trombosit fonksiyonlarını incelemişlerdir. Bu hastaların trombosit sayısında düşme olduğunu ve dört günde fonksiyonların geri döndüğünü tesbit etmişlerdir. Pek çok hastanın ilk dört gün içinde kanama zamanının uzamış olduğunu görmüşlerdir. Ancak bu değişikliğe rağmen hastaların hiçbirinde klinik olarak anormal kanama belirtisi olmamıştır. Bu yüzden, massif transfüzyon sırasında veya sonrasında rutin trombosit süspansiyonu kullanılmasının gerekli bulmadıklarını belirtmişlerdir. Yine banka tam kanında labil faktörler olan Faktör 5 ve 8, minimal seviyelerdedirler. Bu da massif transfüzyona bağlı anormal kanamanın nedenlerinden birisidir. Ayrıca çok miktarda transfüzyon, koagülasyon faktörlerinde dilüsyona neden olur. Bu vakalarda altta yatan hastalığa göre tedavi yapılır. Her 8 ya da 10 ünite banka kanı için bir ya da iki ünite TDP verilmesi önerilir (58). Dilüsyonun yol açtığı trombositopenide trombosit sayısını 50.000/μl'nin altında veya 100.000/μl'nin altında olup hızla düşmeye devam ediyorsa trombosit süspansiyonu verilmesi düşünülmelidir.

2.5.1.2.3.6. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HİPOTANSİYON

Sistolik ve/veya diastolik kan basıncının transfüzyon öncesi ölçümlere göre 10 mmHg veya daha fazla düşmesi olarak tanımlanır. Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü kullanan hastalarda negatif yüklü lökosit filtreleri ile eritrosit veya trombosit süspansiyonu verilmesiyle açığa çıkan bradikininin metabolize olamaması sonucu hipotansiyon gelişir. Hipotansiyon transfüzyon sırasında başlar. Bu nedenle ACE inhibitörü kullanan hastalarda lökosit filtreleri kullanılıyorsa hipotansif reaksiyon gelişme olasılığı açısından hekim dikkatli olmalıdır.

2.5.1.2.3.7. MASSİF KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI PULMONER MİKROEMBOLİZASYON

Kan bankasında bekleyen granulosit, trombosit ve fibrin liflerinin oluşturduğu mikroagregatlar pulmoner embolilere neden olabilmektedir. Son yıllardaki çalışmalar massif transfüzyon ve şok sonrası aktive olmuş nötrofillerin, prostoglandinlerin

metabolik yolundaki metabolitler kadar Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) gelişmesinde faktör olabileceğini öne sürmektedir (55). ARDS'nin bir diğer nedeniyse transfüzyonu takiben meydana gelen hipovolemik şok nedeniyle oluşan doku hasarıdır. Normalde kullanılan transfüzyon filtrelerindeki por çapı 170 µm olup bu genişlik mikroagregatların geçişini engelleyememektedir. Pulmoner disfonksiyonu olan, kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda mikroagregatların geçişini engelleyen filtreler kullanılması tablonun gelişimini engellemektedir. Buffy-coat azaltılmış eritrositlerin kullanımı ARDS olasılığını azaltacaktır.

2.5.1.2.3.8. KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI HAVA EMBOLİSİ

Kan açık bir sistemde ve basınç altında veriliyorsa veya setler değişirken hava almışsa hava embolisi olabilir. Öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve şok başlıca bulgularıdır. Hava embolisinden şüphelenildiğinde hasta başı aşağıya gelecek şekilde sol tarafına yatırılır. Böylece hava kabarcığının pulmoner kapağa gitmesi engellenir.

2.5.1.2.3.9. KAN TRANSFÜZYONUNA BAĞLI İMMÜNOSUPRESYON

Retiküloendotelyal sistem kanın bakteri ve diğer partiküllerden temizlenmesinde önemli rol oynar. Transfüzyon sonrası dolaşımda pekçok partikül bulunur. Hayvan deneylerinde bu partiküllerin temizlenmediği ve bunların retiküloendotelyal sistemi deprese ettiği ayrıca transfüzyonun septik komplikasyonlara ve hipotansiyona yol açtığını gözlemlenmiştir (55). Bu etki doza bağlıdır, bu yüzden en fazla masif transfüzyon sonrası gelişir. Masif transfüzyon yapılan kişide enfeksiyona karşı vücut direnci azalır (59).

2.6. DOZ VE UYGULAMA

Bir hastaya ES transfüzyonu yapılması kararı, hastanın Hb düzeyi yanında eğer var ise geçmişinde yapılan herhangi bir kan komponent transfüzyonuna verdiği cevap göz önünde bulundurularak verilmelidir. Hastanın Hb düzeyi >10 g/dl ise kan

transfüzyon uygun değildir. Bu değerin üzerindeki Hb düzeyinde eritrosit suspansiyonu transfüze edilecek ise transfüzyon nedeni ayrıntılı olarak ortaya konmalıdır. Hastada Hb seviyesi 7-10 g/dl ise klinik gereklilik halinde ES transfüzyonu uygun olabilir. Bu tür olgularda transfüzyon kararı klinik semptom ve bulgular ile morbidite ve mortalitenin transfüzyon ile azalacağı düşünüldüğünde yapılmalıdır. Bu duruma örnek olarak ciddi kan kaybı olan hastalar, cerrahi bir işlem uygulanacak anemisi bulunan hastalar, anemi nedeni ile oksijen transportunda bozulma olan hastalar, kemik iliği supresyonu nedeniyle kronik transfüzyon uygulanan ve Hb >8 g/dl yapılmak istenilen hastalara ES verilebilir. Hb düzeyi <7 g/dl olan hastalarda ES transfüzyonunun yapılması uygundur. Bazen aneminin daha evvel düzeltilemediği veya yeterli zamanın olmadığı hastalarda preoperatif transfüzyon gerekli olabilir. Preoperatif durumlarda hastalara özel yaklaşımla beraber kan kaybı minimize edilebilir ve ES transfüzyonundan sakınılabılır. Her ne kadar ES için Hb değeri <7-10 g/dl olarak tanımlandı ise de asemptomatik olan ve özel tedavilerin kullanılabileceği bazı hastalarda daha yüksek Hb değerleri eşik değer olarak kullanılabilir. Bunun yanında kardiyopulmoner hastalığı bulunan, kan kaybı devam eden, ateş üşüme titremesi olan konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olan hastalarda transfüzyon için Hb düzeyinin alt eşiğe gelmesi beklenmez. ES transfüzyonu planlanan hastalarda transfüzyon miktarı önemlidir. Genellikle hastalara 1-4 ünite ES verilir. Daha önceleri hastalara 1 ünite ES transfüzyonu önerilmezken günümüzde bazı hastalar için bir ünite ES'nun yararlı olabileceğine inanılmaktadır. Ortalama kan hacmine sahip erişkin bir kişide, bir ünite ES transfüzyonu ortalama olarak Hb miktarında 1 gr, Hct miktarında ise %3'lük bir artış sağlar (6,7). ES, filtre kullanılarak transfüze edilmelidir. CPD ve CPDA-1 içeren ES'lerin yüksek Htc değerleri nedeniyle viskoziteleri artmış olacağından transfüzyon hızını azaltabilirler. CPD ve CPDA-1 içeren ES'lerde viskoziteyi azaltmak için 50-100 ml izotonik sodyum klorür kullanılabilir, fakat burada da hipervolemi riski göz ardı edilmemelidir. Daha düşük Hct değeri olan katkı solüsyonlu ES'ler daha hızlı transfüzyon imkanı sağlarlar. (60,61,62).

2.7. OKSİDATİF METABOLİZMA

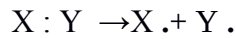
Organizma yaşamının devamı için gerekli olan kimyasal tepkimelerin bazı aşamalarında oksijen indirgenir ve reaktif oksijen türleri (ROS) olarak tanımlanan ara formdaki maddeler oluşur. Reaktif karaktere sahip bu maddelerin oluşumuna yol açan faktörlerin tamamı serbest radikal veya oksidan madde olarak tanımlanmaktadır. Oksidan-antioksidan dengenin canlıda belirli bir düzeyde olması gerekir. Bu denge çeşitli faktörlere bağlı olarak bozulabilir, böyle durumlarda antioksidan sistemde yer alan maddeler, serbest radikalleri veya ROS'ları nötralize ederek canlının zarar görmesini engeller (63). Oksidatif stres; serbest radikallerin veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile koruyucu antioksidan sistemler arasındaki dengenin kaybolması olarak ifade edilmektedir (64).

2.7.1. SERBEST RADİKALLER

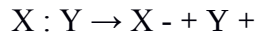
Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip olan, kısa ömürlü, kararsız, düşük molekül ağırlıklı ve aktif moleküller olarak tanımlanmaktadır (65).

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir (66):

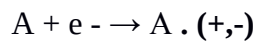
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar. Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da yüksüz olabilirler. Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümüne neden olur (67). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA,

karbohidratlar gibi tüm önemli bileşikleriyle etkileşerek yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki ROS, süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($OH^\cdot$), peroksil radikali ($ROO^\cdot$), ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenleridir (68,69). Toksinler, bazı antibiyotikler, stres, iyonize edici radyasyon gibi çevresel faktörler oksidan moleküllerin oluşmasını sağlayan biyolojik kaynakları oluştururlar. Hücre içi oksidan moleküllere ise fagositler, peroksizomlar, plazma membranındaki lipid peroksidasyonu, bazı enzimlerin katalitik döngüleri kaynaklık eder. Reaktif oksijen türleri radikal olanlar ve radikal olmayanlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir (Tablo III: Reaktif oksijen türleri) (70).

Tablo III: Reaktif oksijen türleri

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit anyonu	Hidrojen peroksit
Hidroksil	Lipid hidroperoksit
Peroksil	Hipohalöz asid
Alkoksil	N-Halojenli aminler
Semikinon	Singlet oksijen
Organik radikaller	Ozon
Organik peroksit	Azot dioksit
Nitrik oksid	Hipokloröz asid
Hemoproteine bağlı radikaller	Peroksinitrit

Antioksidanlar; reaktif oksijen türleri sonucu ortaya çıkabilecek hasarları ortadan kaldırarak, reaktif oksijen türlerinin oluşum mekanizmalarını önleyerek, oluşan hasarı onararak, ROS üretimine neden olan reaksiyonları durdurarak hücre savunmasına katkı sağlamaktadırlar (66).

Vücutta serbest radikal oluşumu arttığında, oksidan moleküller ile antioksidanlar arasındaki olağan dengenin oksidanlar lehine bozulması durumunda oksidatif stres olarak tanımlanan durum ortaya çıkmaktadır (64). Günümüzde birçok hastalığın fizyopatolojisinde oksidatif stres yer almaktadır, oksidatif stresin

karbonhidrat, lipit, protein, DNA yapısı ve metabolizması üzerindeki toksik etkileri ile hastalıkların oluşumunda yer aldığı savunulmaktadır. Denge serbest radikaller lehine bozulduğunda hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir (71). Serbest radikaller proteinlerin yapı ve metabolizmasını bozarak enzim, nörotransmitter ve reseptörlerin fonksiyonlarının bozulmasında rol oynadıkları gibi hücre zarının yapısını etkileyerek zar bütünlüğünün bozulmasına neden olurlar (72).

2.7.2. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Antioksidanlar yapı ve işleyiş mekanizmalarına göre enzimatik ve non-enzimatik olarak iki ana başlıkta sınıflandırılırlar (Tablo IV) (73).

Tablo IV. Antioksidanlar

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz	Glutasyon	Melatonin
Katalaz	α -Tokoferol(Vit E)	Seruloplazmin
Glutasyon peroksidaz	Askorbat (Vit C)	Transsferin
Fosfolipit hidroperoksit glutasyon	β -Karoten (Vit A)	Ferritin
Peroksidaz	Flavanoidler	Laktoferrin
Glutasyon-S-transferaz	Ürat	Albumin
Glutasyon redüktaz	Biluribin	Lipoik asit

Ayrıca antioksidanlar görev aldıkları yere göre de intrasellüler ve ekstrasellüler olarak ayrılabilirler. Intrasellüler antioksidanlar; Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon Peroksidaz (GPx), Sitokrom Oksidazdır. Ekstrasellüler antioksidanlara ise albümin, askorbik asit, vitamin E, koenzim Q ve β -Karoten'i örnek verebiliriz (66).

2.7.3. OKSİDATİF STRES İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

2.7.3.1. ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES

Yapılan çalışmalarda birçok kardiyovasküler hastalık ve komplikasyonlarında oksijen radikallerinin rolü olduğu ortaya konmuştur. Aterosklerozda damarın intima tabakasında görülen plak, LDL partiküllerinin oksidasyonu ile başlamaktadır. Okside-LDL partikülleri damar endotelinden içeri girdiğinde makrofajların saldırısına uğrarlar ve bunun sonucunda makrofajlar aktive olmuş köpük (foam) hücrelerine dönüşürler. Köpük hücrelerinin lökositlerle bir araya gelmeleri ile yağ çizgileri oluşur. Ayrıca köpük hücreleri büyüme faktörlerini salarak vasküler düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olurlar. İleri aşama da fibröz plak yapısı oluşumu görülür. Fibrozisin devam etmesi ve kalsifikasyonun başlaması, fibröz bir kapağın yağca zengin tabakayı örtmesi ile sonuçlanır. Vasküler düz kas hücrelerinin ölmeleride buradaki fibröz dokuyu artırır. Akut koroner sendromda (örneğin miyokard enfarktüsde) fibröz plağın yırtılması sonucu trombositlerin bu bölgeye yerleşmeleri damarın tamamen tıkanması ile sonuçlanır (74,75).

2.7.3.2. HİPERTANSİYON VE OKSİDATİF STRES

Hipertansiyon birçok kardiyovasküler ve metabolik hastalığın ortaya çıkma riskini artırır. Yapılan çalışmalar neticesinde hipertansiyon etyolojisinde rol alan 50'den fazla gen saptanmış olup anjiotensin II (Ang II)'nin hipertansiyon üzerine olan etkisi aydınlatılmıştır. Yapılan çalışmalarda Ang II'nin damar endotel hücrelerinde bulunan NAD(P)H oksidaz sistemini aktive ettiği saptanmıştır (76). Hipertansif hastaların, anjiotensin reseptör blokerleri ile tedavi edilmesi neticesinde tansiyonlarının regüle olduğu aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) miktarlarında azaldığı görülmüştür. Elde edilen veriler, oksidatif stresin hipertansiyonun bir modülatörü olduğunu göstermektedir (77).

2.7.3.3. DİABET VE OKSİDATİF STRES

Diabette, nonenzimatik glikozillenme ve otooksidatif glikozillenme artışına bağlı SOR'nin üretiminde artış gözlenmektedir. Bunun yanısıra enerji mekanizmasındaki ve sorbitol yolu aktivitesindeki değişiklikler, antioksidan savunma sistemindeki ve inflmatuar ajanların düzeylerindeki değişiklikler, hipoksi ve iskemik reperfüzyona bağlı lokal doku harabiyetleri neticesinde oluşan metabolik stresin; oksidatif strese yol açan mekanizmalar olduğu bilinmektedir (78,79,80,81). Son yıllarda diabetik hastalarda ve deneysel olarak diabet oluşturulan ratlarda yapılan çalışmalarda eritrosit membran lipid peroksidasyonunun ve SOR'nin önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Diabetik hastalarda oksidatif stresin artması membran lipid yapısında değişikliklere neden olur bunun neticesinde eritrosit ömrü kısalmır. Diabetik hastalarda oksidatif stres artışı damar endotel hücrelerinde agresgasyon artışına da neden olur (78,79,82,83).

2.7.3.4. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ, DEMİR TEDAVİSİ VE OKSİDATİF STRES

Demir eksikliği anemisinde eritrositlerin antioksidan kapasitelerinin düştüğü, lipid peroksidasyonunun hızlandığı gösterilmiştir (84,85). Knutson ve arkadaşlarının demir eksikliği olan ratlarda yaptıkları çalışmada lipid peroksidasyon göstergeleri olarak kullanılan solukta etan seviyesi, karaciğer ve böbrek MDA seviyesi yüksek bulunmuş olup demir eksikliği anemisinde lipid peroksidasyonunun arttığı sonucuna varılmıştır (86). Demir eksikliği anemisi oksidatif stresi arttırdığı gibi tedavisinde kullandığımız İV demir tedavisinde oksidatif stresi artırmaktadır. Bu etki salınan serbest demir ürünlerinin süperoksit ve hidrojen peroksitten daha fazla toksik olan hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açmalarıyla açıklanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 100 mg gibi dozlarda I.V. demirin oksidatif stresi artırdığı bildirilmiştir (87). Demirin kronik birikici etkisi dışında I.V. demir preparatlarından serbest demir salınımı ile beraber direkt oksidatif hasar da gelişebilir. Bayes ve arkadaşları hemodiyaliz (HD) hastalarına I.V. hızlı infüzyon şeklinde 62,5 mg demir glukonat vermişler ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde I.V. demir tedavisi verilen HD hastalarında vitamin C düzeyinde %37'lik bir azalma olduğunu saptamışlardır.

Bilindiği gibi vitamin C oksidatif hasarı azaltmaktadır. Aynı araştırmacılar buna karşın eritrosit içi antioksidan enzimlerde ve E vitamini düzeyinde ise değişme olmadığını bildirmişlerdir (88).

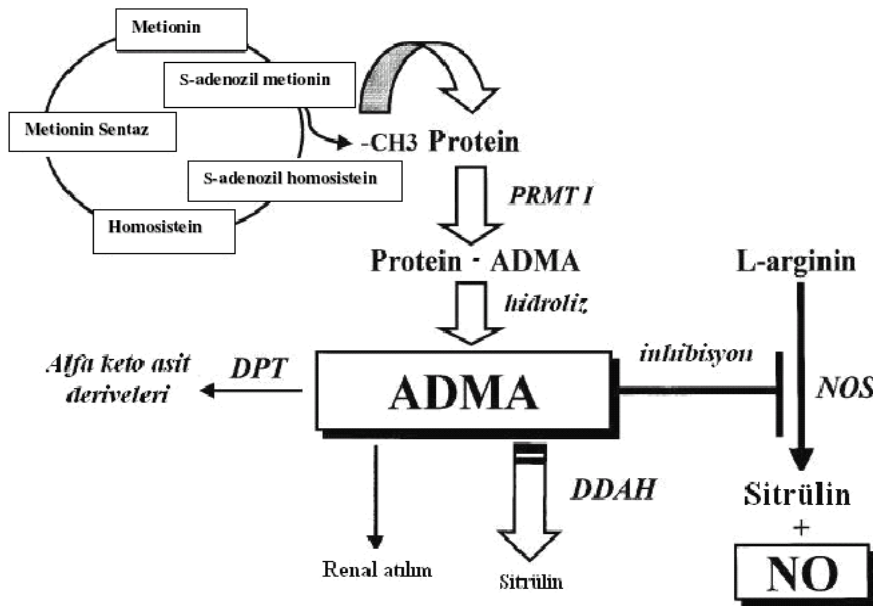
2.7.3.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES

Kronik böbrek hastalığında artmış bir oksidatif stres vardır (89,90). Üremiye bağlı toksik metabolitler, HD işlemi ve HD sonrasındaki eser elementlerin kaybı oksidatif stresi artırır. Üremiye bağlı toksik metabolitler antioksidan savunma enzimlerini inhibe eder, renal antioksidan enzim fonksiyonlarını bozar. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastaların beslenme bozukluklarına bağlı olarak da bakır, çinko ve selenyum seviyeleri düştüğünden antioksidan savunma mekanizmaları zayıflar (91,92). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda HD işleminin kendisi de lipid peroksidasyonunu uyarır. HD membranında nötrofil ve kompleman sisteminin aktivasyonu, antikoagülasyon için kullanılan heparinin lipoprotein lipaz enzimini aktive etmesi ve serbest yağ asitlerini artırması lipid peroksidasyonunu uyarır; bunun sonucunda MDA düzeyi yükselir (93). HD ile üremik toksinlerin konsantrasyonunun azaltılması ile MDA düzeyleri geçici olarak düzelir (94). Böbrek yetmezlikli hastalarda aneminin bir nedeni de eritrosit yarı ömründeki azalma ve oksidan-antioksidan arasındaki dengenin bozulmasıdır. Üremik hastalarda eritrositlerde glukoz metabolizma bozukluğu ve pentozfosfat şant aktivitesinde azalma sonucu hidrojen peroksit ile hidroksil radikallerin sentezi artar, üremik toksinler tarafından antioksidan enzimler inhibe edilir. Bunun sonucunda eritrosit membranındaki lipid peroksidasyonu hızlanır, eritrositlerin biçim değiştirebilme yetenekleri etkilenir ve eritrositlerin splenik sekestrasyonu artarak eritrosit yarı ömrü kısalır (95,96). Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda aneminin diğer bir nedeni de demir emiliminin bozulmasıdır. Çoğu zaman demir replasmanı I.V. demir preparatları ile yapılmaktadır, I.V. demir tedavisi oksidatif stresi artırır (93). Kuo ve arkadaşları fokal segmental glomerüler sklerozlu hastaların plazma ve idrarlarında MDA son ürünlerinin anlamlı olarak arttığını bildirmişler ve oksidatif stresin erken dönemde oluştuğunu, dolayısı ile de hastalık patogenezinde rol oynayabileceği çıkarımında bulunmuşlardır (97).

2.8. ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN (ADMA)

ADMA, ilk kez 1992’de Vallas ve arkadaşları tarafından tanımlanan L-Arginin aminoasidi ile yapısal benzerliği olan, insan kan ve idrarında tespit edilen endojen bir moleküldür (13). ADMA metilargininin rezidüleri içeren proteinlerin metilasyonu ve sonrasında hidrolize olması ile meydana gelir. ADMA insan endotelial hücreleri tarafından sentezlenir ve metabolize edilir. ADMA’yı önemli kılan nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi üzerinden NO’nin endojen spesifik ve yarışmalı inhibitörü olmasıdır. NO azalması neticesinde NO tarafından sağlanan endotelial vazodilatasyon azalır ve endotelial disfonksiyon ortaya çıkar. Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-argininin hücre içine alınımını engeller (Şekil II) (98).

ADMA fizyolojik protein yıkımındaki proteolitik aşamalar sonucunda oluşan protein rezidülerinin metilasyonunda görev alan Protein Arjinin N-metil Transferaz (PRMT) enzimi ile sentez edilir ve bu yolda eş zamanlı olarak metiyoninden de homosistein oluşur (99). ADMA, protein arginin metiltransferaz tip 1 (PRMT-1) etkisiyle oluşur. ADMA, çoğunlukla endotel hücrelerinde ve böbrekte bulunan Dimetilarginin Dimetilamin Hidrolaz (DDAH) enzimi tarafından L-sitrüline ve Dimetilamine metabolize olur (100,101).



Şekil II. ADMA sentezi ve NO ile ilişkisi (98).

NO sadece endotel bağımlı vazodilatasyonda değil aynı zamanda damar duvarındaki düz kas proliferasyonunda, lümendeki hücre-hücre etkileşimlerinde, platelet adhezyon-agregasyon inhibisyonunda ve monosit adhezyon inhibisyonunda rolü olan bir moleküldür. Vasküler dengenin sağlanmasında, organ kan akımının idamesinde kilit rol alır (102,103). Anjiogenezinin stimülasyonu, süperoksit radikallerinin salınışının engellenmesi gibi vasküler sistem üzerindeki fonksiyonlarından dolayı NO'e "endojen anti-atherojenik molekül" adı verilmiştir (104,105).

ADMA gibi böylesine önemli fonksiyonlara sahip anti-atherojenik bir molekül olan NO'nin sentezini selektif olarak inhibe eder ve NO'nin koruyucu etkilerinden vasküler sistemin faydalanmasını engelleyerek patofizyolojik etkilerini gösterir (106,107).

2.8.1. YÜKSEK ADMA DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

2.8.1.1. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE ADMA

Arjininden, NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu arjinin analogları trombüs oluşumu ve ateroskleroza neden olur. Akut koroner sendromu olanlarda ve klinik olarak aşikar ateroskleroza olanlarda olmayanlara göre ADMA seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (108). Medikal tedavi sonrasında bu hastalarda ADMA seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (109). Ayrıca yüksek ADMA seviyelerinin kardiyovasküler olay insidansını arttırdığı gibi sol ventriküler konsantrik hipertrofisinde ve karotid arter intima-media kalınlıklarının artmasında rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (110). Karotid intima media kalınlığı güçlü kardiyovasküler risk markerıdır (111).

Azuma ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, karotid arterlerine balon uygulanan tavşanların rejenere endotelyumunda sağlıklı olan tavşanlara göre düşük intraselüler arjinin ve yüksek ADMA seviyeleri

saptanmışlardır. Bu bulgular rejenere endotelyumda DDAH aktivitesinin düşük olduğunu ve arjinin seviyesinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (110).

ADMA seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda da artar. ADMA'nın ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızını azaltma özelliği vardır. ADMA'nın kardiyak fonksiyondaki rolü ve kalp yetmezliğindeki endotel fonksiyonundaki rolü tam aydınlatılamamıştır (112).

Kardiyovasküler patolojiler için tedavinin amacı artmış ADMA'nın etkilerini ortadan kaldırmak veya ADMA seviyelerini azaltmaktır. Teorik olarak arjinin, ADMA'nın yerini alabilir ve NOS aktivitesini tamir edebilir. Arjininin hiperkolesterolemili hastalarda endotel disfonksiyonunu ve periferik vasküler hastalığı olan hastalarda yürüme zorluğunu düzelttiği gözlemlenmiştir. Bu hastalarda ADMA düzeylerini azaltmada diğer bir alternatif yol DDAH ekspresyonunu veya aktivitesini artırmaktır (113).

2.8.1.2. BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ADMA

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, ADMA düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken ADMA miktarı ile gelişen endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. (13).

Orta-ileri kronik böbrek yetmezliği hastalarında glomerüler filtrasyon hızı ile plazma ADMA seviyesinin ters ilişkili olduğu, aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme ve mortalite için ADMA'nın güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (114).

Böbrek yetmezliğinde ADMA'nın biriktiği ve yüksek ADMA seviyesinin son dönem böbrek hastalığındaki kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106,115).

Endotel disfonksiyonu varlığı ileride gelişebilecek kardiyovasküler durumların önemli bir belirleyicisidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma ADMA düzeylerinin, endotel disfonksiyonunun tanı yöntemlerinden biri olan karotid arter intima-media kalınlığı ile bağımsız olarak ilişkili ve progresyonu tahmin ettirici olduğu gösterilmiştir (116).

Kronik böbrek hastalarında önemli ölçüde kardiyovasküler risk faktörleri bulunur ve HD tedavisi başladığında mortalite oranları beklenenden de yüksek olur. Bunun nedeni; HD hastalarında gelişen endotel disfonksiyonunda, kardiyovasküler mortalitede, ADMA' nın sorumlu faktörlerden birisi olmasıdır. HD ile ADMA'nın vücuttan uzaklaştırıldığı, ama diyaliz sonrası ADMA değerlerinin hemen yükseldiği, diyaliz öncesi değerlere döndüğü belirtilmiştir (13). Hemodiyaliz hastalarında yaştan sonraki en güçlü mortalite tahmincisi ADMA'dır ve 75 persentilden yüksek ADMA konsantrasyonları ölüm riskinde 2-3 kat artışa neden olmaktadır (115).

2.8.1.3. RENAL TRANSPLANTASYON VE ADMA

Renal transplantasyon sonrası endotel fonksiyonu iyileşirken plazma ADMA seviyelerinin azalması buna eşlik etmektedir. Renal transplant sonrası 1, 3, 7, 14 ve 28. günlerde plazma ADMA seviyelerinin ilk günden itibaren her gün anlamlı olarak transplant öncesine göre azaldığı görülmüştür (117).

2.8.1.4. DİABETES MELLİTUS VE ADMA

Tip I ile tip II diyabeti bulunan hastalarda ve deneysel olarak diabet oluşturulan hayvan çalışmalarında ölçülen ADMA seviyeleri yüksek bulunmuştur. Yine insulin rezistansı olan hastalarda da ADMA yüksekliği tespit edilmiştir (118,119). Yüksek ADMA düzeylerinin kronik vasküler komplikasyonlu diabetik hastalarda ana morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olacağı öne sürülmüştür. Serum ADMA düzeyi yükselişi makroanjiyopatisi olan hastalarda olmayanlara göre

daha belirgin olarak saptanmıştır Artan kanıtlar göstermiştir ki NOS inhibitörü olan ADMA, diabetle yakından ilişkilidir (120).

Yapılan çalışmalarda glukozun kendisinin DDAH aktivitesini baskılayabileceği sonucuna varılmış olup insulin rezistansı ile ADMA seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (121,122).

2.8.1.5. KARACİĞER YETMEZLİĞİ, SİROZ VE ADMA

Karaciğer yetmezliğine bağlı olarak ADMA seviyelerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma ADMA düzeyi mortalite için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Bu bulgulara dayanarak ADMA seviyesinin, fizyolojik fonksiyonları çok önemli olan NO üretimini azaltarak, çoklu organ yetmezliği gelişiminde bir faktör olabileceği bildirilmiştir (100).

Multiple organ yetmezliği olup ileri evre karaciğer yetmezliği bulunan hastaların bozulmuş karaciğer fonksiyonları, ADMA seviyelerinin yükselmesine neden olur. Dekompanse karaciğer sirozu bulunan hastalarda artmış ADMA seviyeleri hepatoselüler hasara cevabı yansıtabilir. ADMA'nın dekompanse sirozlu hastalarda yükselmesinin gözlenmesi DDAH aktivitesinin azalmasına işaret eder (123).

Mookerjee ve arkadaşları akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ADMA seviyelerinin kontrol grubuna oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlardır (124). ADMA düzeylerinin karaciğer rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda yükselmesi karaciğerin ADMA eliminasyonundaki önemli rolünü göstermektedir (100). Prospektif bir çalışmada karaciğer nakli yapılan hastaların operasyon öncesi ADMA konsantrasyonunun yüksek olduğu ve nakil sonrası ADMA konsantrasyonunun hızla düştüğü, akut organ reddi vakalarında ise ADMA konsantrasyonunun red görülmeyenlere göre operasyon sonrası bir ay boyunca yüksek kaldığı gösterilmiştir (125).

2.8.1.6. HİPERTANSİYON VE ADMA

Hipertansif hastalarda saptanan yüksek ADMA düzeyi, intima media kalınlığı, endotel disfonksiyonu ve endotele bağımlı vasodilatasyon ile bağımsız olarak korelasyon gösterir (126). ADMA vazokonstrüksiyona yol açar, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, kan basıncını yükseltir, endotelyal hücre adhezivitesini artırır. Uzamış NOS inhibisyonu sonucu sol ventrikül hipertrofisi gelişebilir (13). Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri gözlemlenmiştir. Hipertansif hastalarda ADMA ile brakiyal arter kan akımı artışı arasında kuvvetli ters ilişki gösterilmiştir (127).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokörleri tip II diabetes mellitus hastalarında ve esansiyel hipertansiyon hastalarında plazma ADMA seviyelerini düşürür (128,129). Kronik böbrek hastalarında ACE inhibitörü ramipril ile anjiyotensin reseptör blokörü valsartan kıyaslanmış ve her iki ilacın da endotelyal disfonksiyonu iyileştirmede, yükselmiş ADMA seviyelerini azaltmada eşit oranda etkin oldukları gözlemlenmiştir (130).

2.8.1.7. HİPERLİPİDEMİ VE ADMA

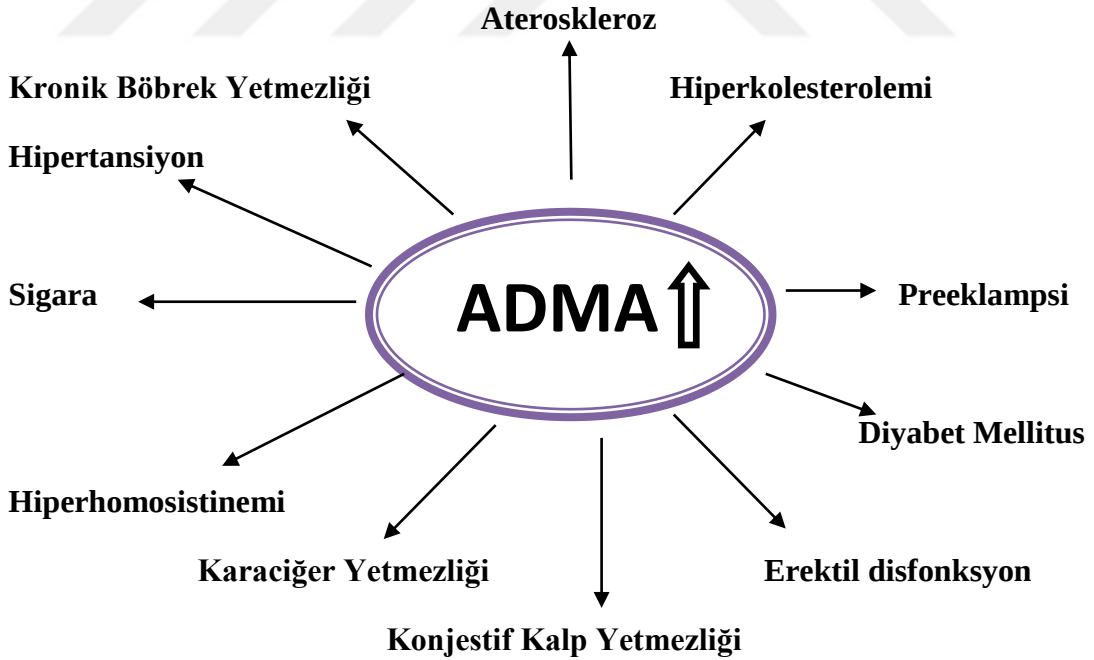
Hiperkolesterolemisi olan hastalarda ADMA düzeyleri artmıştır. Buna neden olan olası mekanizma ise okside LDL'nin intimal katmana alınması, köpük hücrelerinin oluşması, lokal inflamasyon ve okside LDL'nin ADMA yıkımını azaltarak serum düzeylerinin yüksek kalmasına neden olmasıdır (131).

Hiperlipidemik hastalarda ADMA düzeyleri üzerine statinlerle yapılan çalışmalar mevcuttur (132). Tanaka ve arkadaşları atorvastatin kullanımının ADMA düzeylerinde belirgin ölçüde düşüşe neden olduğunu ve atorvastatinin hipertansiyon ile ateroskleroza bağlı inmelerin önlenmesinde güvenle kullanılabileceğini savunmuşlardır (133).

2.8.1.8. HEMORAJİK ŞOK

ADMA üretiminin hipoksi gibi hücresel stres durumlarında arttığı düşünülmektedir (120). Doku hipoksisi ve oligüri şiddetli hemorajik şokun iki karakteristik bulgusudur. ADMA düzeylerinin hemorajik şokta yükseldiği görülmüştür. Şiddetli hemoraji durumunda oluşan oligüriden dolayı azalmış üriner atılım nedeniyle ADMA seviyeleri artar. ADMA birikimi nedeniyle Arjinin-NO yolağının bozulmasından dolayı akut hipovolemide sistemik kan basıncının sürdürülmesinde ADMA etkili olabilir (134).

ADMA düzeyleri, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arteriyel oklüzif hastalıklar ve overlap sendromu gibi birçok kardiovasküler ve metabolik hastalıkta yüksek saptanmıştır (11,12,13). Şekil III' de ADMA yüksekliğinin patofizyolojisinde rol oynadığı bazı hastalıklar gösterilmektedir (135).



Şekil III: ADMA ve ilişkili olduğu hastalıklar (135).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde 2014-2015 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya, hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olmayan sadece derin anemisi bulunan ve gastrointestinal kanamaya bağlı anemisi bulunan hastaların içinden ES transfüzyon ihtiyacı olanlar dahil edildi. Hastaların ES transfüzyon ihtiyaçları klinik belirti ve semptomlarına göre belirlendi. Transfüzyon işlemi başlangıcından itibaren 24 saat komplikasyon takibi yapıldı. Çalışmaya alınan 2 hastada (K/E: 1/1) ilk 30 dk içinde alerjik reaksiyon (ürtiker, kaşıntı, nefes darlığı) geliştiğinden ve 1 erkek hastada 45. dakikada febril reaksiyon geliştiğinden dolayı bu 3 hasta çalışma sonucunu etkileyebilme ihtimaline karşı çalışma dışı bırakıldı. Semptomatik anemisi olup çalışmaya dahil edilen hastaların 23'ü derin anemi etyolojisi nedeniyle araştırılmakta, 27'si gastrointestinal kanama nedeniyle izlenmekteydi. Herhangi bir komplikasyon gelişmeyen 25'i kadın 25'i erkek 50 hasta ile çalışma tamamlandı. Hastalar kendilerine verilen bilgilendirme ve onam formlarını okuduktan ve imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız AKÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D. 'da gerçekleştirilmiş olup, Afyonkarahisar Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Toplantı Numarası: 2015/7 Karar-165) belirtilen kurallar doğrultusunda örnekler toplanmıştır. Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 14.TUS.03 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2. NUMUNE TOPLAMA

ES transfüzyon ihtiyacı olan hastalardan transfüzyon öncesinde venöz kan örnekleri alındı. Transfüzyon başlangıcından itibaren 24 saat komplikasyon gelişmeyen, hemodinamik olarak stabil hale gelen hastalardan kontrol venöz kan

örnekleri alındı. Alınan serum örnekleri 5000/dk devirde 5 dakika santrifüj edildi ve analiz edilene kadar Biyokimya Laboratuvarında -80 °C de muhafaza edildi.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER

3.3.1 TOTAL OKSIDAN-ANTIOKSIDAN SEVİYE ANALİZLERİ:

Son zamanlarda plazma, serum veya doku örneklerinde oksidatif stresi belirleyebilmek amacıyla total oksidan ve antioksidan düzeylerini, aktivitelerini ve kapasitelerini belirlemeye yönelik yöntemler geliştirilmiştir (136). Bu yöntemlerde, analizi yapılacak numunenin total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) belirlenmekte, böylelikle oksidatif stres ile ilgili bir yorum yapılabilmektedir.

TAS ve TOS ölçüm kitleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularla, analizi yapılan numunedeki glutatyon peroksidaz, glutatyon, katalaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidanların ve malondialdehit, nitrik oksit gibi oksidanların düzeylerinin ölçümleri sonucu elde edilen bulguların korelasyon gösterdiği birçok çalışmada tespit edilmiştir (137).

3.3.1.1. TOTAL ANTIOKSIDAN SEVİYE ANALİZİ:

Serumda TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Total Antioxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar mmolTrolox Equiv./L olarak verildi.

3.3.1.2. TOTAL OKSIDAN SEVİYE ANALİZİ:

Serumda TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka Total Oxidant Status Assay Kiti ile yapıldı (Mega Tıp San ve Tic Ltd Sti, Sahinbey/Gaziantep/TURKEY). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı.

(Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L olarak verildi.

3.3.2. SERUM ADMA DÜZEYLERİNİN ANALİZİ:

Serumda ADMA ölçümü SunRed marka Human ADMA Elisa kiti ile yapıldı (SunRed Biological Technology, Shanghai, PRC). Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar nmol/ml olarak verildi.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZLER

TAS, TOS ve ADMA değeriilerinin normal dağılımı için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. ES öncesi ve ES sonrası TAS, TOS, ADMA değeriileri arasındaki fark Wilcoxon testi ile bakıldı. Verilen ES ünite sayıları ile TAS, TOS, ADMA seviyeleri arasındaki farklılıklar Mann–Whitney U test ile belirlendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. $p<0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlendi. İstatistik analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.21.0 kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 50 birey (K/E: 25/25) alındı. Olgular arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu. Erkeklerin yaş ortalaması $67,84 \pm 13,58$, bayanların yaş ortalaması $63,52 \pm 15,11$ olup, tüm hastaların yaş ortalaması $65,68 \pm 14,38$ yılı. Cinsiyet ve yaş arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan bu 50 hastanın klinik ihtiyacına ve semptomlarına göre ES replasmanı yapıldı. Buna göre; 30 hastaya 2 ünite ES, 16 hastaya 3 ünite ES ve 4 hastaya 4 ünite ES replasmanı yapıldı. Verilen ES ortalaması $2,48 \pm 0,6$ ünite olarak hesaplandı.

2 ünite ES verilen hastalar Grup 1 olarak değerlendirildi. Grup 1 hastaların içinde 15'i kadın, 15'i bayan toplam 30 hasta vardı. 3-4 ünite ES replasmanı yapılan hastalar Grup 2 olarak değerlendirildi. Grup 2 hastaların içinde 10'u kadın 10'u erkek toplamda 20 hasta vardı.

Grup 1 kadın hastaların yaş ortalaması 55.60 ± 12.42 , Grup 1 erkek hastaların yaş ortalaması 61.27 ± 12.43 olup toplam Grup 1 yaş ortalaması 58.43 ± 12.75 idi.

Grup 2 kadın hastaların yaş ortalaması 75.40 ± 9.00 , Grup 2 erkek hastaların yaş ortalaması 77.70 ± 7.00 olup toplam Grup 2 yaş ortalaması 76.55 ± 8.15 idi (Tablo V).

Tablo V: ES replasmanı sayılarına göre ayrılan grupların cinsiyet ve yaş ortalamaları

Değişkenler	Kadın	Erkek	Toplam
Hasta n, (%)	25 (50)	25 (50)	50
Yaş (ortalama ± ss)	63,52±15,11	67,84±13,58	65,68±14,38
Grup 1 n, (%)	15 (50)	15 (50)	30
Grup 2 n, (%)	10 (50)	10 (50)	20
Grup 1 yaş (ortalama ± ss)	55.60 ± 12.42	61.27 ± 12.43	58.43 ± 12.75
Grup 2 yaş (ortalama ± ss)	75.40 ± 9.00	77.70 ± 7.00	76.55 ± 8.15

ES öncesi ve sonrasında ölçülen TAS, TOS ve ADMA düzeyleri Tablo VI’da gösterilmiştir.

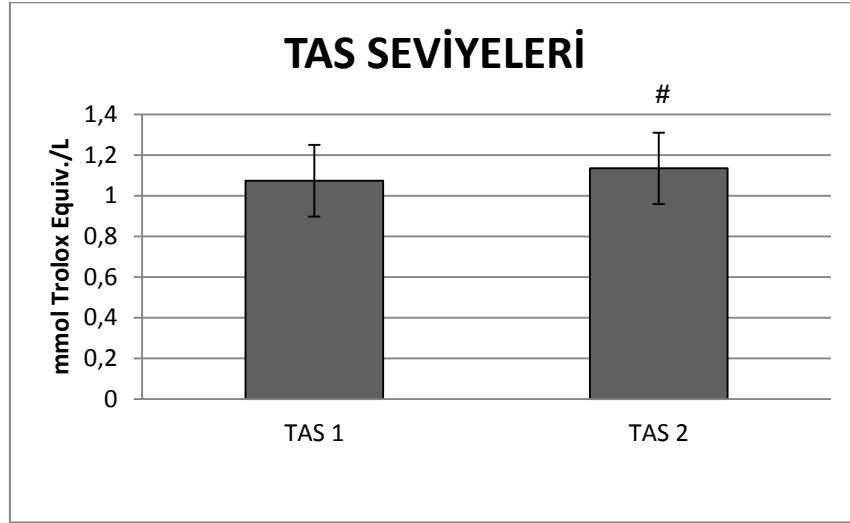
Tablo VI: ES öncesi ve ES sonrası TAS, TOS ve ADMA değerleri

Parametreler	ES ÖNCESİ	ES SONRASI	P değeri
TAS, mmol Trolox Equiv./L	1,08 ± 0,17	1,14 ± 0,17	<0,001
TOS, µmol H ₂ O ₂ Equiv./L	58,19±38,38	69,58±44,23	<0,01
ADMA, nmol/ml	1,18±0,82	1,19 ± 0,83	0,81

(Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi)

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ES transfüzyon öncesi ölçülen TAS değerleri TAS1, ES transfüzyonu sonrası 24. saatte ölçülen TAS değerleri TAS2 olarak değerlendirildi. TAS1 değerleri 1,08 ± 0,17 olup, TAS2 değerleri 1,14 ± 0,17 idi. TAS2 değerlerinin TAS1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdiği (p<0,001) saptandı (Şekil IV).

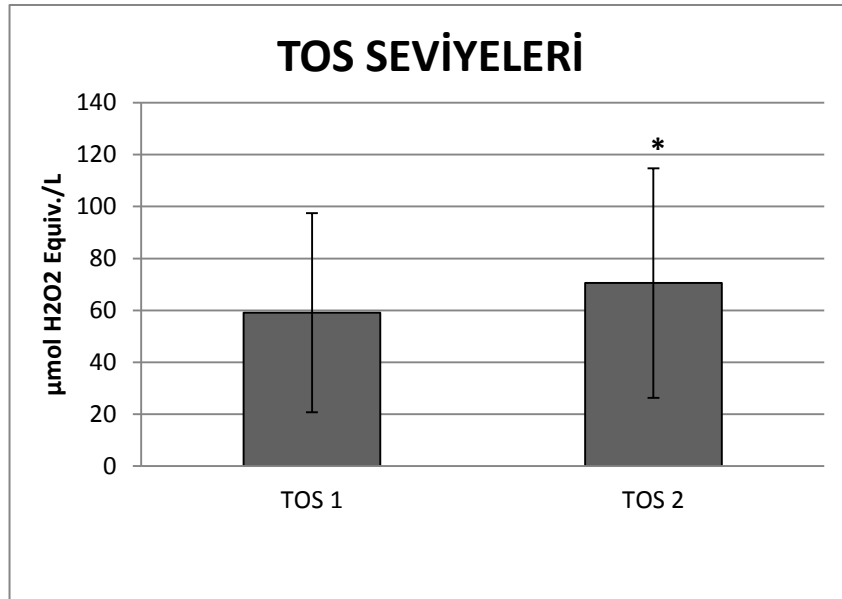
Şekil IV: Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası TAS seviyeleri



TAS2 değerlerinde TAS1 değerlerine göre anlamlı bir artış saptandı. (sırasıyla TAS1: 1,08±0,17; TAS2: 1,14±0,17; #; p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ES transfüzyon öncesi ölçülen TOS değerleri TOS1, ES transfüzyonu sonrası 24. saatte ölçülen TOS değerleri TOS2 olarak değerlendirildi. TOS1 değerleri 58,19±38,38 olup, TOS2 değerleri 69,58±44,23 idi. TOS2 değerlerinin TOS1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gösterdiği (p<0,01) saptandı (Şekil V).

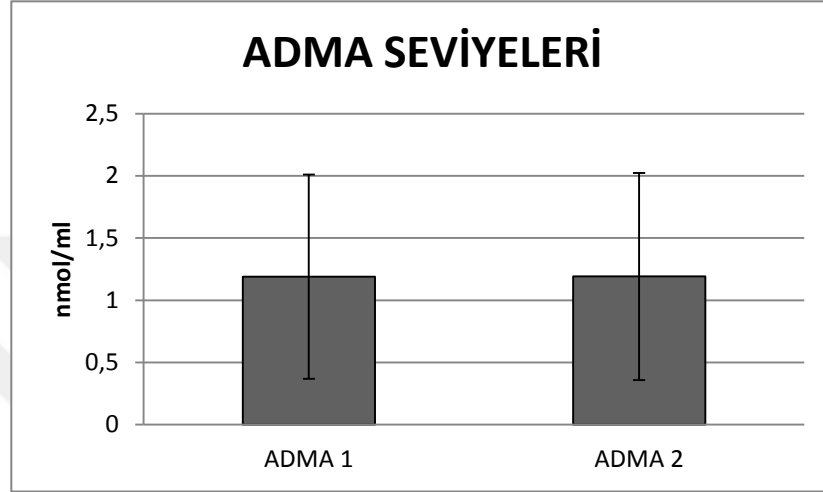
Şekil V:Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası TOS seviyeleri



TOS2 değerlerinde TOS1 değerlerine göre anlamlı bir artış saptandı. (sırasıyla TOS1: 58,19±38,38; TOS2: 69,58±44,23; *:p<0,01).

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın ES transfüzyon öncesi ölçülen ADMA değerleri ADMA1, ES transfüzyonu sonrası ölçülen değerleri ADMA2 olarak değerlendirildi. ADMA1 ve ADMA2 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla ADMA1: $1,18 \pm 0,82$; ADMA2: $1,19 \pm 0,83$; $p:0,81$) (Şekil VI).

Şekil VI: Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrası ADMA seviyeleri



Hastaların ADMA1 ve ADMA2 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla ADMA1: $1,18 \pm 0,82$; ADMA2: $1,19 \pm 0,83$; $p:0,81$).

ES öncesi ve sonrasında TAS ve TOS değerlerinde anlamlı farklılık bulunması nedeniyle verilen ES ünite sayısına göre bakılan parametreler arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla 2 Ü ES replasmanı yapılan 30 sayıda hasta grup 1 olarak, 3-4 Ü ES replasmanı yapılan 20 hasta Grup 2 olarak değerlendirildi. TAS2 değerleri Grup 1'de $1,09 \pm 0,14$ Grup2'de $1,22 \pm 0,19$ olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$) (Tablo VII).

Tablo VII: ES replasman sayısının TAS, TOS, ADMA üzerine etkisi

Parametreler	Grup 1 (2 Ü ES)	Grup 2 (3-4 Ü ES)	P değeri
TAS2, mmol Trolox Equiv./L	$1,09 \pm 0,14$	$1,22 \pm 0,19$	$<0,05$
TOS2, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L	$77,06 \pm 46,78$	$58,37 \pm 38,54$	0,143
ADMA2, nmol/ml	$1,27 \pm 0,96$	$1,07 \pm 0,59$	0,843

V. TARTIŞMA

Çalışmamızın önemli bulguları, ES transfüzyonu sonrası TAS ve TOS değerlerinin anlamlı olarak yükselmesi ve transfüze edilen ES miktarı arttığında, TAS değerlerinin anlamlı olarak daha yükselmesidir.

Kumerova ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, demir eksikliği anemisi durumunda eritrositlerin antioksidan kapasitelerinin azaldığını, lipid peroksidasyonunun hızlandığını göstermişlerdir (84,85). Yine Yılmaz ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi bulunan 20 hastada yaptıkları çalışmada anemik hastalarda plazmada antioksidan rolü olan total proteinlerdeki sülfhidril gruplarının ve glutatyon peroksidaz düzeylerini düşük, katalaz, süperoksit dismutaz düzeylerini ise yüksek saptamışlardır (143). Cellerino ve arkadaşları da demir eksikliği anemisi olan erişkinlerde yaptıkları çalışmada glutatyon peroksidaz aktivitesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (144). Gürbüz ve arkadaşları demir eksikliği anemisi bulunan grupta yaptıkları çalışmada ilaç öncesi total antioksidan kapasite ile kontrol grubunun total antioksidan kapasitelerini karşılaştırmışlar ve demir eksikliği bulunan grupta anlamlı olarak antioksidan kapasitenin düşük olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu çalışma neticesinde demir eksikliği anemisinde oksidan – antioksidan dengesinin bozulduğu, oksidatif stresin arttığı sonucuna varmışlardır (145). Farklı çalışmalardan yapılan derlemelerde akciğerde iskemi reperfüzyon hasarı yapan durumlarda (pulmoner tromboemboli, travma, akciğer transplantasyonu, ateroskleroz vb) reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinde artış ile karakterize oksidatif stres oluştuğu, iskemi reperfüzyon hasarı sonucu oluşan trombosit-endotel etkileşiminin post-iskemik alveolar hipoperfüzyonda önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (137). Reperfüzyon sayesinde hücre içine oksijenin yeniden sağlanması ile beraber ROS türevleri hızla oluşmaktadır (139,140,141).

Yukarıda belirtilen çalışmalara paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada, total oksidan seviyesini artıracak diğer hastalıkları bulunmayan ve anemiye bağlı olarak doku hipoksisi gelişen hastalarda, ES transfüzyon sonrası total oksidan seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemledik. Bu sonuçlar, oksidatif stresin ES transfüzyon sonrasında da devam ettiğini göstermektedir. Oksidatif stresi artıracak

diğer hastalıkları olmayan ancak anemiye bağlı ES transfüzyon ihtiyacı bulunan bu olgularda, demir eksikliği anemisinde olduğu gibi oksidatif stresin artması, eritrositlerin içerdiği, etkinliği yüksek antioksidan sistemin (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi) bu olgularda yetersiz olması ve anemiye sekonder oluşan hipoksiye bağlı iskelet, kas, kalp, karaciğer ve kan hücrelerinde mitokondriyal fonksiyon bozuklukları (146) sonucu artan süperoksit salınımına bağlı olabilir. Ya da oksidatif stres artışı reperfüzyon hasarına bağlı olabilir. Bu konuda daha büyük sayıda hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Demir eksikliği anemisi oksidatif stresi arttırdığı gibi tedavisinde kullandığımız İV demir tedavisinde oksidatif stresi artırmaktadır. Bu etki salınan serbest demir ürünlerinin süperoksit ve hidrojen peroksitten daha fazla toksik olan hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açmalarıyla açıklanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 100 mg gibi dozlarda İ.V. demirin oksidatif stresi artırdığı bildirilmiştir (87). Demirin kronik birikici etkisi dışında İ.V. demir preparatlarından serbest demir salınımı ile beraber direkt oksidatif hasar da gelişebilir. Bayes ve arkadaşları hemodiyaliz (HD) hastalarına İ.V. hızlı infüzyon şeklinde 62,5 mg demir glukonat vermişler ve sonrasında yaptıkları ölçümlerde İ.V. demir tedavisi verilen HD hastalarında vitamin C düzeyinde %37'lik bir azalma olduğunu saptamışlardır. Bilindiği gibi vitamin C oksidatif hasarı azaltmaktadır. Aynı araştırmacılar buna karşın eritrosit içi antioksidan enzimlerde ve E vitamini düzeyinde ise değişme olmadığını bildirmişlerdir (88). Bizim yaptığımız çalışmada, transfüzyon sonrasında transfüzyon öncesine göre total antioksidan seviyelerinin anlamlı olarak arttığını gözlemlendik. Anemi ve doku hipoksisine bağlı oksidatif stress seviyeleri artmış olan hastalarda, yapılan ES transfüzyonu sonrası reperfüzyona bağlı oksidatif stresin artmaya devam ettiği ancak demir tedavisiyle karşılaştırıldığında anti-oksidan seviyelerinin azalmadığı aksine antioksidan savunma sistemlerinin hızlıca devreye girdiğini gözlemledik. Bu artışın nedeni; anemi ve doku hipoksisinin hızlı bir şekilde düzeltilmesine bağlı anti-oksidan mekanizmaların hızlıca devreye girmesine bağlı olabilir.

Diğer taraftan ES öncesi sonrasında TAS ve TOS değerlerinde anlamlı farklılık bulunması nedeniyle verilen ES ünite sayısı ile bakılan parametreler

arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Bu amaçla 2 Ü ES replasmanı yapılan hastalar grup 1 olarak, 3-4 Ü ES replasmanı yapılan hastalar Grup 2 olarak değerlendirildi. Grup2 hastalarının TAS2 değerlerinde Grup1 hastalarına göre anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla Grup1 TAS2: $1,09 \pm 0,14$, Grup2 TAS2: $1,22 \pm 0,19$ $p < 0,05$). ES ünite sayısı artışının total antioksidan kapasitede anlamlı artışa yol açmasını nedeni; ES içinde fazlamiktarda anti-oksidan maddelerin fazla bulunmasına bağlı olabilir.

ADMA üretiminin hipoksi gibi hücresel stres durumlarında arttığı düşünülmektedir (120). Doku hipoksisi, oligüri şiddetli hemorajik şokun iki karakteristik bulgusudur. ADMA düzeylerinin hemorajik şokta yükseldiği görülmüştür. Şiddetli hemoraji durumunda oluşan oligüriden dolayı azalmış üriner atılım nedeniyle ADMA seviyeleri artar. ADMA birikimi nedeniyle Arjinin-NO yolağının bozulmasından dolayı akut hipovolemide sistemik kan basıncının sürdürülmesinde ADMA etkili olabilir (134). Anemon ve arkadaşları hemorajik şok yaptıkları hayvanlarda hemoraji öncesi ve sonrası ADMA düzeylerini araştırmışlardır. Hemorajik şok oluşturulan hayvanlarda meydana gelen hipoksi ve oligüri tablosu sonucu ADMA düzeylerinin hemoraji öncesi değerlerine göre yüksek olarak bulmuşlardır (134). Yıldırım ve arkadaşları (149), 3 hafta süreyle hipoksiye ($\%10 O_2$) maruz bırakılan ratlarda ADMA miktarının hipoksik grupta normoksik gruba göre yüksek olarak bulmuşlardır. Yine Bakır ve arkadaşlarının akut (3 dk), sürekli (10 dk) ve kronik hipoksiye (4 hafta) bırakılan farelerde yaptıkları çalışmada kronik hipoksiye bırakılmış farelerde ADMA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (150). Ayrıca Millatt ve arkadaşlarının da farelerle yaptıkları benzer bir çalışmada da kronik hipoksiye uğramış farelerde ADMA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (151). Bizim çalışmamızda, transfüzyon öncesi ve sonrasında bakılan ADMA seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gözlemledik.

Çalışmamızda, endotel hasarının bir göstergesi olan ADMA düzeyinin transfüzyon sonrasında azalmaması, endotel disfonksiyonunun devam etmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu konuda, daha büyük sayıda hasta grupları ile daha uzun süreli yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

VI. SONUÇ

- 1- ES transfüzyon sonrasında hastaların total oksidan seviyelerinin arttığı bulundu.
- 2- ES transfüzyon sonrasında hastaların total anti-oksidan seviyelerinin arttığı belirlendi.
- 3- Replase edilen ES transfüzyon sayısının artması ile hastaların anti-oksidan seviyelerinin arttığını saptadık.
- 4- ES transfüzyon sonrasında hastaların ADMA seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.
- 5- Bu konuda daha sağlıklı veriler elde etmek için, daha fazla sayıda hasta içeren gruplarla ve daha uzun süreli yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

VII. ÖZET

Giriş: Anemi sonucunda dolaşımda hipoperfüzyon, hipoksi ve iskemi meydana gelir. Tüm bu durumlar organizmada oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Çalışmamızda semptomatik anemisi olup transfüzyon ihtiyacı bulunan ancak; oksidatif stresi ve endotel disfonksiyonu yapabilecek diğer hastalıkları bulunmayan ve ES transfüzyon yapılan hastalarda, oksidan-antioksidan dengesi ve ADMA düzeyinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal&metod: Çalışmaya 2014-2015 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen ES transfüzyon ihtiyacı olan 50 hasta (K/E: 25/25) dahil edildi. Hasta grubundan tanı anında ve ES transfüzyonunu takiben 24. saatte venöz kan örnekleri alınarak biyokimya laboratuvarında TAS, TOS ve ADMA düzeyleri çalışıldı. Hastaların ES transfüzyon öncesi ve sonrasında ölçülen sonuçları değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması (65,68±14,38) idi. Olguların ES transfüzyon öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında TAS değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla TAS1: 1,08±0,17; TAS2: 1,14±0,17; p<0,001). Aynı şekilde TOS değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla TOS1: 58,19±38,38; TOS2: 69,58±44,23; p<0,01). Fakat ADMA değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla ADMA1: 1,18±0,82; ADMA2: 1,19±0,83; p: 0,81). Olguların ES öncesi ve ES sonrası TAS ve TOS değerleri arasında anlamlı artış saptanırken, ADMA değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi. Hastalara verilen ES sayısı arttıkça antioksidan kapasiteninde arttığını saptadık(p<0,05).

Tartışma: Aneminin yarattığı doku hipoksisi neticesinde endotel disfonksiyonunun geliştiğini, reperfüzyon sağlanması ile oksidan kapasitenin arttığı ancak reperfüzyonun antioksidan kapasiteyi de artırdığı, verilen ES sayısı arttıkça antioksidan kapasiteyi arttığını saptadık. Ayrıca hipoksiye bağlı gelişen endotel disfonksiyonunun kan akımının sağlanmasına rağmen devam ettiğini belirledik.

Anahtar Kelimeler: ES transfüzyonu, TAS, TOS, ADMA.

VIII. SUMMARY

Introduction: Hypoperfusion, hypoxia and ischemia occurs in circulation as a result of anemia. All of these situations lead to oxidative stress and endothelial dysfunction in the organism. In our study it aimed to investigate the oxidant-antioxidant balance and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels, in patients that have symptomatic anemia in need of transfusion and the patients made erythrocyte suspension (ES) transfusion without other diseases that capable of oxidative stress and endothelial dysfunction.

Materials & Methods: 50 patients who need (ES) transfusion followed in our clinic between the dates 2014-2015 (F / M: 25/25) were included in this study. Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and ADMA levels were studied in the biochemistry laboratory on venous blood samples recieved from the patients after diagnoses and 24 hours after ES transfusions. Patiens' results were evaluated, measured before and after ES transfusion.

Results: The mean age of the patients included in the study was (65,68±14,38). When before and after ES transfusion values of cases were compared a significant difference was detected between TAS values, (TAS1: 1,08±0,17; TAS2: 1,14±0,17; p<0,001). Likewise a significant difference was detected between TOS values, (TOS1: 58,19±38,38; TOS2: 69,58±44,23; p<0,01). But there wasn't a significant difference between ADMA values, (ADMA1: 1,18±0,82; ADMA2: 1,19±0,83; p: 0,81). When a significant difference were detected between TAS and TOS values of cases before and after ES transfusion, but in ADMA levels significant changes not observed. We found that the increased number of given ES increases the antioxidant capacity(p<0,05)

Conclusion: We determined that, as a result of tissue hypoxia created by anemia endothelial dysfunction develops, oxidant capacity increases by providing reperfusion but also increases the antioxidant capacity, increased number of ES

increases the antioxidant capacity. Also we identified hypoxia-induced endothelial dysfunction which continue although there is a blood flow.

Keywords: ES transfusion, TAS, TOS, ADMA.



IX- KAYNAKLAR

- 1- Hillman RS, Kenneth AA. Blood Component Therapy. In: Hillman R, Ault K, Leporrier M, Rinder H, eds. Hematology in Clinical Practice. 3rd ed. McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2002. p.407-16.
- 2- Menitove JE, ed. Standards for blood banks and transfusion services, 19th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1999.
- 3- Moore GL, Ledford ME, Peck CC. The in vitro evaluation of modifications in CPD-adenine anticoagulated-preserved blood at various hematocrits. Transfusion 1980; 20:419-26.
- 4- Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation R(95)15, 11th ed. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2005.p.1-266.
- 5- Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet 2007; 370:415–426.
- 6- Lichtman MA, Beutner E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky, Prchal JT. Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.p.2162-65.
- 7- Lane TA. Blood Components. Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook. 5th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1996. p.3-33.
- 8- Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am 1992; 72:65-83.
- 9- Muhl D, Furedi R, Cristofari J, et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis 2006;22(3):221-8.
- 10- Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997; 82:291-5.
- 11- Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, et al. Free radical chemistry in biological systems. Biol Res 2000; 33:65-70.
- 12- Nural S, Günay E, Halici B et al. Inflammatory Processes and Effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Overlap Syndrome. Inflammation 2012 Aug 11.

- 13- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1023-30.
- 14- McCullough JM. *Transfusion Medicine.* 2nded. New York: McGraw-Hill; 2005.p.67-99.
- 15- Öztürk G. Kanın hazırlanması, saklanması ve nakli. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum dizisi No: 44-Mayıs 2005; 43-54.
- 16- Heaton A, Miripol J, Aster R, et al. Use of Adsol preservation solution for prlonged storage of low viscosity AS-1 red blood cells, *Br J Haematol* 1984; 57; 467-78.
- 17- Simon TL, Marcus CS, Myhre BA, Neolsun EJ. Effects of AS-3 nutrent-additive solution on 42 and 49 days of storage of red cells. *Transfusion* 1987; 27:178-82.
- 18- Davenport RD. Management of Transfusion Reactions. In: Mintz PD, ed. *Transfusion Ther- apy: Clinical Principles and Practice.* Bethesda: American Association of Blood Banks; 1999. p.359-78.
- 19- Tóth CB, Kramer J, Pinter J, Thék M, Szabó JE. IgA content of washed red blood cell con- centrates. *Vox Sang* 1998; 74(1):13-4.
- 20- Vengelen-Tyler V. Noninfectious Complica- tions of Blood Transfusion. *Technical Manual.* 12thed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1996. p.558-9.
- 21- Lane TA. Blood Components In: *Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook.* 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks;1996. p.3-33.
- 22- Klein HG. Transfusion-associated graft-ver- sus-host disease: Less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion* 2006; 46(6):878-80.
- 23- Allain JP, Williamson LM. How can we best achieve optimal transfusion practice. *Medical Journal of Australia* 1997; 167:462-3.
- 24- Stehling LC, Ellison N,Faust RJ, et al. A survey of transfusion practices among anesthesiologist. *Vox Sang* 1987; 52:60.

- 25- Roche JK, Stengle JM, et al. Open-heart surgery and the demand for blood. JAMA 1973; 225:1516.
- 26- Umlas J. Transfusion of patients undergoing cardiopulmonary bypass. Hum Pathol 1983; 14:271.
- 27- Hillman RS. Blood-loss anemia. Postgrad Med 1978; 64:88.
- 28- Greenwalt TJ, Perry S. Preservation and utilization of the components of human blood, in Progress in Hematology, edited by EB Brown, CV Moore, Grune-Stratton, New York: 1969. p.157.
- 29- Rigor B, Bosomworth P, Rush BJ, et al. Replacement of operative blood loss of more than 1 liter with Hartmann's solution. JAMA 1968; 203:229.
- 30- Demling RH. Burns. Medical progress. N Eng J Med 1985; 313:1389.
- 31- Pruitt BA Jr. Fluid and electrolyte replacement in the burned patient. Surg Clin North Am 1978; 58:1291.
- 32- Lichtman MA, Beutner E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky, Prchal JT. Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw- Hill; 2006. p.2162-5.
- 33- Friedman BA. Patterns of blood utilization by physicians: Transfusion of nonoperated anemic patients. Transfusion 1978; 18:193.
- 34- Propper RD, Buton LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. Blood 1980; 55:55.
- 35- Welch HG, Meehan KR, Goodnought LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1992; 116:393-402.
- 36- Hillman RS, Kenneth AA. Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice. 3rd ed. 2002, 407-4.
- 37- Rowley M, Milkins C. Laboratory aspects of blood transfusion. In: Dacie and Lewis Practical Haematology. 10th. Philadelphia: Elsevier; 2005: 523-554.
- 38- Petrides M. Pretransfusion Compatibility Testing. In: Petrides M, Stack G. Practical Guide to transfusion Medicine. 13th ed. Maryland: AABB press; 2001:19-21.
- 39- Hillman RS, Kenneth AA. Blood Component Therapy. In: Hematology in Clinical Practice. 3rd ed. 2002, 407-416.
- 40- Marcus DM. The ABO and Lewis blood-group system. Immunochemistry, genetics and relation to human disease. N Engl J Med 1969;280:994-1006.

- 41- Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S. Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol* 1995; 7:812-818.
- 42- Altuntas F. Transfüzyon öncesi uygunluk testleri. Türkiye klinikleri Transfüzyon özel sayısı 2007.
- 43- Chapman JF, Elliott C, Knowles SM, Milkins CE, Poole GD. Guidelines for compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Medicine* 2004; 14:59-73
- 44- Beytler E. Preservation and clinical use of erythrocytes and whole blood. In: *Hematology*. Eds. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS et al. Sixth ed. McGraw-Hill, 2001:1879-1892.
- 45- Vengelen-Tyler V (ed). *Noninfectious Complications of Blood Transfusion*. In: *Technical Manual*. 12th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996: 558-559.
- 46- Galel SA, Malone JM, Viele MK. *Transfusion Medicine*. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eds. Greer JP, Foerester J, Lukens JN et al. Eleventh Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 831-82.
- 47- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Blood transfusion (First of two parts). *N Engl J Med*. 1999;340(6):438-447.
- 48- Lane TA (Ed.). *Transfusion reactions* In: *Blood Transfusion Therapy: A Physician Handbook*. 5th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1996:103-115.
- 49- Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*, 2005; 105(6):2266-2273.
- 50- Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*, 2003; 101(2):454-62.
- 51- Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury. *Chest*, 2004; 126(1):249-258.
- 52- Sandler SG, Eckrich R, Malamut D et al. Hemagglutination assay for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood*, 1994; 84(6):2031-2035.

- 53- Arslan Ö. Kan transfüzyonu tedavisi. (Çeviri 2002). American Association Blood Banks, Triulzi DJ, ED.1999.
- 54- Synder EL: Transfusion Reaction. In: Hematology Basic Principles and Practice 3rd ed. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). Philadelphia PA, Churchill Livingstone. 2000: 2300-2310.
- 55- Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive Transfusion. Critical Care Clinics. 1986; Vol:2, No:4,pp:791-805.
- 56- Schwartz SI. Principles of Surgery. 4 th cd. Mac GrawHi 11 Book Company, New York, St Louis, San Francisco. 1984,Cp:3,pp: 103-110.
- 57- Rudowski WJ. Blood Transfusion: Yesterday, Today and Tomorrow. World J Surg. 1987; 11:86-97.
- 58- Nilsson IM, Larsson SA, Bergents S.E. The Use of Blood Components in the Treatments of Congenital Coagulation Disorders. World J Surg. 1987; 11:14-19.
- 59- Collins JA. Récents Developments in the Area of Massive Transfusion. World J Surg. 1987; 11:75-81.
- 60- Banning M, Bormanis J, Lander N, Neurath D, Rock G. Current perceptions of Canadian autologous blood donors. Vox Sang 2006; 91:157-61.
- 61- Wallis JP, Wells AW, Chapman CE. Changing indications for red cell transfusion from 2000 to 2004 in the North of England. Transfus Med 2006; 16:411-7.
- 62- Dhingra N, Hafner V. Safety of blood transfusion at the international level. The role of WHO. Transfus Clin Biol. 2006; 13:200-202. Epub 2006 Sep 26.
- 63- Dünder Y, Aslan R. Hekimlikte Oksidatif Sitres ve Antioksidanlar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları 2000, Afyon.
- 64- Demir M, Canan M, Nigar Y et al. Tek seans hemodiyalizinde çeşitli oksidatif stres markerları üzerine etkisi, Tıp Araştırmaları Dergisi 2007;5(2):74-77.
- 65- Çavdar C, Sifil A, Çamsar T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3-4:92-95.

- 66- Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, Clin. Chem. 1995; 41(12):1819-1828.
- 67- Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Annals of Family Med 2007; 5:63-73.
- 68- Altan N, Dinçel AS, Koca C, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres, Türk Biyokimya Dergisi 2006; 31(2); 51–56.
- 69- Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. The American Journal of Medicine 2000; 109(1):33-44.
- 70- Onat T, Emerk K, Sözmen E.Y. İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık,2002.
- 71- Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science. 1992; 257(5074):1220-1224.
- 72- Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002; 26(5):995-1005.
- 73- Halliwell B, Murcia M.A, Chirico S. et al. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: What they do and how they work, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 1995; 35(1-2):7-20.
- 74- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:29-38.
- 75- Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function, and disease. Exp Biol Med (Maywood) 2007; 232:27-37.
- 76- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? Hypertension 2004; 44:248-52.
- 77- Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. J Clin Invest 2005; 115:500-8.

- 78- Pitkanen OM, Martin JM, Hallman M, et al. Free radical activity during development of insulin dependent diabetes mellitus in the rat. *Life Sci* 1992; 50: 335-339.
- 79- Jain SK. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility In human red blood cells. *J Biol Chem* 1989; 21340-21345.
- 80- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40:405-12.
- 81- Saxena AK, Srivastava P, Kale RK. Et al. Impaired antioxidant status in diabetic rat liver effect of vanadate. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(3):539-542.
- 82- Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-939.
- 83- Uzel N, Slvas A, Uysal M, et al. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 1987; 19:89-90.
- 84- Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol* 1998; 30:12-5.
- 85- Vives Corrons JL, Miguel-Garcia A, Pujades MA, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S, Linares M, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. *Eur J Haematol* 1995; 55:327-31.
- 86- Knutson M.D. , Walter P.B, Ames B, Viteri F. Both Iron Deficiency and Daily Iron Supplements Increase Lipid Peroxidation in Rats: *Journal of Nutrition*. 2000; 130:621-628
- 87- Lim P, Wei, Yu Y.L and Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 14:2680-2687,1999.
- 88- Bayes B, Sierra C, Pastor M.C and Bonal I. Effect of intravenous iron therapy on oxidative stress in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(6):A206.

- 89- Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:93–99.
- 90- Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:1009–1016.
- 91- Richard M, Arnaud J, Jurkovitz C et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 57: 10-15,1991.
- 92- Matkovics B, Laszlo A, Varga SZ et al. Changes and correlations of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum neutral lipids due to haemodialysis treatment in chronic uraemic patients. *Int Urol Nephrol* 20(5):559-564,1988.
- 93- Çavdar C, Çamsan T, Semin, Gönene S and Açkgöz O. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Scand.1 Urol Nephrol* 31:371-375,1997.
- 94- Kaya H, Polat F, Odaba A.R, Çetinkaya R ve Kiki. Kronik hemodiyaliz hastalarında lipid peroksidasyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2000; 2:9094.
- 95- Vijoen M, Oliveria A, Milne F. Physical properties of the red blood cells in chronic renal failure. *Nephron* 59:271-278,1991.
- 96- Rosenmund A, Binswanger U, Straub PW et al. Oxidative injury to erythrocytes, red cell rigidity and splenic hemolysis in hemodialyzed uremic patients. *Ann Intern Med* 82(4):460-465,1975.
- 97- Kuo H-T, Kuo M-C, Chiu Y-W, et al. Increased glomerular and extracellular malondialdehyde levels in patients and rats with focal segmental glomerulosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:245–250.
- 98- Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA) Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 2:36-41.
- 99- Vallance P, Leone AM, Calver A, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(12):60-2.
- 100- Nijveldt RJ, Teerlink T, van Guldener C, et al. Handling of asymmetrical dimethylarginine and symmetrical dimethylarginine by the rat kidney under

basal conditions and during endotoxaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2542-50.

- 101- Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 1466-1472.
- 102- Cooke J, Dzau V. (1997) Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular disease. *Circulation* 96:379–382.
- 103- Napoli C, Ignarro LJ. (2001) Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 5:88–97
- 104- Cooke JP ve Losordo DW. (2002) Nitric Oxide and angiogenesis. *Circulation* 105 (18):2133–5.
- 105- Cooke JP, Tsao PS. (1994) Is NO an endogenous anti atherogenic molecule *Arteriosclerz. Thromb. Vasc. Biol.* 14:653–655.
- 106- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. (1992) Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20 (Suppl. 12):S60–62.
- 107- Rees DD, Palmer RM, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. (1990) Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br. J.Pharmacol.* 101:746–52.
- 108- Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J AmSoc Nephrol* 1999; 10:594-600.
- 109- Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95:729-733.
- 110- Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:77-80.
- 111- Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of caratoid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann intern Med* 1998; 128:262-9.

- 112- Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4:61-65.
- 113- Böger RH, Bode-Böger SM, Heistad DD, Lentz SR. Elevated plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in monkeys with hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1998; 98:733.
- 114- Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F et al. (2005) Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 16:2449–55.
- 115- Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G et al. (2001) Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358:2113–17.
- 116- Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G. et al. (2002) Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 13:490–96.
- 117- Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Cakir E, Ozgurtas T et al. (2005) Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation*. Dec 27;80 (12):1660–1666.
- 118- Xiong Y, Fu YF, Fu SH, Zhou HH. Elevated levels of the serum endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and metabolic control in rats with streptozotocin induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42:191–196.
- 119- Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruokonen I, Rantalaiho V, Wirta O, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.
- 120- Yan T, Minxiang L, Sihai F, Yunfeng F. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sciences* 2005; 77:149–159.

- 121- Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JV, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, et al. Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287:1420-6.
- 122- Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto N, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: Role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106:987-992.
- 123- Liuch P, Torondel B, Medina P, Segarra G, Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 41(1):55-59.
- 124- Mookerjee RP, Dalton RN, Davies NA. Inflammation is an important determinant of levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) in acute liver failure. *Liver Transpl* 2007; 13(3):400-405.
- 125- Siroen MP, Warlé MC, Teerlink T, Nijveldt RJ, Kuipers EJ et al. (2004) The transplanted liver graft is capable of clearing asymmetric dimethylarginine. *Liver Transpl*; 10:1524–1530.
- 126- Serg M, Kampus P, Kals J, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and indices of vascular function in patients with essential hypertension. *Blood Press* 2011; 20(2):111-116.
- 127- Perticone F, Sciacqua A et al. Asymmetric L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518-523.
- 128- Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. (2002) Angiotensin- converting enzyme activity is involved in the mechanism of increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*; 66: 811–815.
- 129- Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE. (2002) Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical N (G), N (G) -dimethylarginine in human essential hypertension. *Am J Hypertens*; 15: 590–593.
- 130- Yilmaz MI, Saglam M, Sonmez A, Caglar K, Cakir E. (2007) Improving proteinuria, endothelial functions and asymmetric dimethylarginine levels in

chronic kidney disease: ramipril versus valsartan. *Blood Purif.* ; 25 (4):327–35.

- 131- Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.
- 132- Vladimirova-Kitova L, Deneva T, Marinov B. Predictors of the intima-media thickness of carotid artery in asymptomatic newly detected severe hypercholesterolemic patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(4):250-259.
- 133- Tanaka N, Katayama Y, Katsumata T. Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2007; 12: 125-132.
- 134- Anemon A, Backman V, Snygg J, von Bothmer C, Fandriks L, Petterson A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase during graded hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1994; 44(3): 111-114.
- 135- Dhar-Mascareño M, Cárcamo JM, Golde DW. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells are inhibited by vitamin C. *Free Radic Biol Med.* 2005 May 15;38(10):1311-1322.
- 136- Sousa-Santos O, Neto-Neves EM, Ferraz KC, et al. Antioxidant treatment protects against matrix metalloproteinase activation and cardiomyocyte injury during acute pulmonary thromboembolism. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012 Jul;385(7):685-696.
- 137- Ovechkin AV, Lominadze D, Sedoris KC, et al. Lung ischemia-reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Arch Physiol Biochem.* 2007 Feb;113(1):1-12. Review.
- 138- Collard, C.D. , Gelman, S. : Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology*, 94, 1133-1138 (2001).

- 139- Maxwell, S.R.J, Lip, G.Y.H. : Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int. J. Cardiol.* , 58, 95-117 (1997).
- 140- Carden, D.L, Granger, D.N. : Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J. Pathol.* , 190, 255-66 (2000).
- 141- Siemionow M, Arslan E. : Ischemia/reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*, 24, 468-475 (2004).
- 142- Dias-Junior CA, Neto-Neves EM, Montenegro MF, et al. Hemodynamic effects of inducible nitric oxide synthase inhibition combined with sildenafil during acute pulmonary embolism. *Nitric Oxide*. 2010 Dec 15;B23(4):284-288.
- 143- Yılmaz K, Kahraman A, Bodur S, Koçar S. Köken T: Demir eksikliği anemisinde eritrosit redükte glutatyon düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004, 24: 305-308.
- 144- Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. *Scand J Haematol* 1976; 17:111-116.
- 145- Gürbüz D.G, Ulaş T, Paksoy F, Akgün Ö.K, Tursun İ. ve ark. The effect of intravenous iron therapy on total antioxidant capacity in patients with iron deficiency anemia: *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2011; 2 (3):287-291.
- 146- Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 1986; 6:13-40
- 147- Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20 (11 Suppl 2): II-3-10.
- 148- Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl* 2003; 4(4):41-51.
- 149- Yıldırım AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger F, Morty RE, Eickelberg O. Increased Protein Arginine Methylation in Chronic Hypoxia: Role of Protein Arginine Methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35:436-443.

- 150- Bakr A, Pak O, Taye A, et al. Effects of dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 overexpression on the response of the pulmonary vasculature to hypoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013; 49(3):491-500.
- 151- Millatt LJ, Whitley GS, Li D, et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108(12):1493-1498.

