

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERİTROSİT TRANSFÜZYONU
STRATEJİSİNİN YÖNLENDİRİCİSİ OLARAK OKSİJEN
EKSTRAKSİYON ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET SALİH TÜZEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MURAT AKSUN

İZMİR

ARALIK – 2023

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERİTROSİT TRANSFÜZYONU
STRATEJİSİNİN YÖNLENDİRİCİSİ OLARAK OKSİJEN
EKSTRAKSİYON ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET SALİH TÜZEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MURAT AKSUN

İZMİR

ARALIK – 2023

ÖNSÖZ

Her şeyden önce, uzmanlık eğitimim süresince sarsılmaz desteği, paha biçilmez rehberliği ile araştırmamın gidişatını şekillendirmede yardımları ve akademik hayata teşviği nedeniyle değerli tez danışmanım ve mentorum Prof. Dr. Murat Aksun'a içten şükranlarımı sunarım. Eğitimim boyunca bana hem bilimsel hem insani olarak büyük bir vizyon sunan, öğretilerini ve son sözlerini hayatım boyunca unutmayacağım, asistanlık eğitimimin son yılında kaybettiğim değerli hocam Uz. Dr. Nagihan Karahan'a özlemle saygılarımı sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, değerli hocalarım Doç. Dr. Murat Özkalkanlı, Doç. Dr. Aysu Hayriye Kibar, Dr. Öğr. Üyesi. Senem Girgin ve Uz. Dr. Atilla Şencan'a birlikte geçirilen sayısız saat, teşvik edici tartışmalar ve keşfetmeye yönelik cesaretlendirmeleri için içten şükranlarımı sunarım. Kendisini bilgi aktarmaya adanmış, akademik mükemmellik ortamına ve sınırlarını zorlamaya teşvik eden önce hocam sonra ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi. Birzat Emre Gölboyu'na teşekkürlerimi sunarım.

Alana olan tutkuları ve öğretmeye olan bağlılıkları, her alanda bana olan destekleri, cesaretlendirmeleri ve teşvikleri için ama en önemlisi yanlarında çalışmaktan büyük keyif aldığım saygıdeğer uzman ağabeylerim ve ablalarım, başta Dr. Ahmet Sait Çetinkaya, Dr. Gizem Kırbaş ve Dr. Ozan Şanlı olmak üzere bu süreçte bana eşlik eden sevgili asistan arkadaşlarıma, bu sürecin her adımını daha da zenginleştiren dostlukları için minnettarım. Bu süreçte desteğiniz paha biçilemezdi. Bana sevgisi ve inancı sürekli bir güç kaynağı olan içtenliği, özveriye ve adanmışlığı öğrendiğim sevgili annem Songül Tüzen'e, bana kazandırdığı akademik bakış, insani değerler ve vicdan algısı ile karakterime ve bugünüme büyük katkı sunan değerli hocam ve babam Hasan Tüzen'e, bana olan inancını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, birlikte büyüdüğüm kardeşim Ayşe Betül Tüzen'e, son olarak bu süreçte bana gösterdiği fedakarlık ve sonsuz anlayışı, tutkumu yürekten sürdürmemi sağlayan cesaretlendirmesi ve desteğini sürekli yanımda hissettiğim biricik eşim Hande Ilgaz Tüzen'e sonsuza dek minnettarım.

Aralık, 2023

Ahmet Salih Tüzen

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
TABLO DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ERİTROSİT TRANSFÜZYONUNUN TARİHSEL GELİŞİMİ	3
2.2. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERİTROSİT TRANSFÜZYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ ...	4
2.3. ERİTROSİT TRANSFÜZYONU İLE İLİŞKİLİ OLUMSUZ OLAYLAR	6
2.4. DOKUYA OKSİJEN SUNUMU VE TÜKETİMİ FİZYOPATOLOJİSİ	10
2.5. ERİTROSİT TRANSFÜZYON KARARINI ETKİLEYEN STRATEJİLER	17
2.6. OKSİJEN SUNUM VE TÜKETİM DENGESİ ÜZERİNE DENKLEMLER	26
2.7. OKSİJEN SUNUM VE TÜKETİM DENGESİ ÜZERİNE MONİTÖRİZASYON	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	39
3.2. ÇALIŞMA PROSEDÜRLERİ	40
3.2.1. Transfüzyon Uygulaması	40
3.2.2. Biyobelirteç Ölçümleri	40
3.2.3. Hasta takibi ve Çalışma Protokolü	41
3.3. İNCELENEN PARAMETRELER VE SONUÇ PARAMETRELERİ	42
3.5. VERİ TOPLANMASI VE YÖNETİMİ	43

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
3.6.1. Güç analizi	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	64
5.1. YOĞUN BAKIM TIBBINDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ	66
5.2. YOĞUN BAKIMDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU TETİKLEYİCİSİ KAVRAMI.....	71
5.3. ERİTROSİT TRANSFÜZYONU VE DOKU OKSİJENİZASYONU BAĞIMLI PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ	80
5.3.1. Oksijen Ekstraksiyon Oranı	83
5.3.2. Mikst Venöz ve Santral Venöz Oksijen Saturasyonu.....	89
5.3.3. Arteriyovenöz Oksijen Farkı	97
5.3.4. Venoarteriyel Parsiyel Karbondioksit Basınç Farkı	101
5.3.5. Serebral Oksijenizasyon Parametreleri	104
5.3.6. Diğer Stratejik Yaklaşımlar ve Kısıtlılıklar	110
5.4. ERİTROSİT TRANSFÜZYONUN YOĞUN BAKIM KOMPLİKASYONLARI VE KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ	114
5.5. BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ ERİTROSİT TRANSFÜZYONU KARARI.....	119
5.6. ÇALIŞMAMIZIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI.....	125
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	129
7. KAYNAKÇA	130

KISALTMALAR

2,3-DPG: 2,3-Difosfoglisarat

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AUROC: ROC Eğrisi Altında Kalan Alan

AV-O₂: Arteriyo-venöz Oksijen

BUN: Kan Üre Azotu

CaO₂: Arteriyel Kandaki Oksijen İçeriği

CcvO₂: Santral Venöz Kandaki Oksijen İçeriği

CO₂: Karbondioksit

CvO₂: Mikst Venöz Kandaki Oksijen İçeriği

CVP: Santral Venöz Basınç

DHTR: Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

DO₂: Dokuya Oksijen Sunumu

EKG: Elektrokardiyografi

EPO: Eritropoietin

FiO₂: Fraksiyone İnspiratuar Oksijen

FNHTR: Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

GA: Güven Aralığı

GVHD: Graft Versus Host Hastalığı

Hb: Hemoglobin

HIF: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktörler

HTR: Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

NIRS: Yakın Kızılötesi Spektroskopi

NO: Nitrik Oksit

O₂: Oksijen

O₂ER: Oksijen Ekstraksiyon Oranı

PaCO₂: Parsiyel Arteriyel CO₂ Basıncı

PaO₂: Parsiyel Arteriyel O₂ Basıncı

PcvCO₂: Parsiyel Santral Venöz CO₂ Basıncı

PPV: Nabız Basınç Varyasyonu

PtiO₂: Parsiyel Doku O₂ Basıncı

PTP: Transfüzyon Sonrası Purpura

P(VA)-CO₂: Parsiyel Veno-arteriyel Karbondioksit Basınç

PcvO₂: Parsiyel Santral Venöz O₂ Basıncı

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

ROC: Alıcı İşletim Karakteristiği Analizi

SaO₂: Arteriyel Oksijen Saturasyonu

ScvO₂: Santral Venöz Oksijen Saturasyonu

StO₂: Doku Oksijen Satürasyonu

SVK: Santral Venöz Kateter

SvO₂: Mikst Venöz Oksijen Satürasyonu

SVV: Kalp Atım Hacmi Varyasyonu

TACO: Transfüzyon İlişkili Dolaşım Yüklenmesi

TRALI: Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı

TRIM: Transfüzyon İlişkili İmmünmodülasyon

VIS: Vazoaktif İnotropik Skor

VO₂: Doku Oksijen Tüketimi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. O₂-Hb Disosiasyon Eğrisi

Şekil 2. O₂ Taşınması

Şekil 3. DO₂/VO₂ Dengesi ve Kritik DO₂ Eşiği

Şekil 4. O₂ER ve Kritik DO₂ Eşiği

Şekil 5. DO₂ ve VO₂ Dengesi

Şekil 6. DO₂/VO₂ Dengesine Yönelik Monitörizasyon Teknikleri

Şekil 7. Çalışma Protokolü

Şekil 8. Çalışma Akış Şeması

Şekil 9. SOFA Skorlarının Değişimi

Şekil 10. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Oksijenizasyon Parametrelerinin Değişimi

Şekil 11. Transfüzyon ile NIRS Değerlerinde Değişim

Şekil 12. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Vital Bulguların Değişimi

Şekil 13. Transfüzyon Sonrası Hb Takibi

Şekil 14. ScvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER'nin Mortalite Öngörüsünde ROC Analizi Eğrileri

Şekil 15. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Hasta Demografisi ve Klinik Özellikleri

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilmeden Önce ve Transfüzyon Sonrası Klinik Veriler

Tablo 3. Eritrosit Transfüzyonu Öncesi Klinik Takip Parametreleri

Tablo 4. Eritrosit Transfüzyonu Sonrası Klinik Takip Parametreleri

Tablo 5. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Değerlerin Grup İçi Karşılaştırılması

Tablo 6. Eritrosit Transfüzyonu Sonrası Klinik Takip Parametrelerindeki Değişimler

Tablo 7. Hb-Hematokrit Değerleri ve Diğer Laboratuvar Takip Parametreleri

Tablo 8. Transfüzyon Sonrası Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlar

Tablo 9. ScvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER'nin Mortaliteyi Öngörme Yetenekleri

Tablo 10. ScvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER'nin Erken Dönem Komplikasyonları Öngörme Yetenekleri

Tablo 11. Bağımlı Değişken Olarak 90 Günlük Mortaliteyi İçeren Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

1. GİRİŞ

Anemi, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen kritik hastalarda gözlenen, sağkalımı ve morbiditeyi etkileyen en önemli sorunlardan biridir. Yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca hastaların yaklaşık dörtte birine anemi nedeni ile eritrosit transfüzyonu yapılmaktadır (1,2). YBÜ'deki anemik bir hastaya eritrosit transfüzyonu kararı ise klinisyen açısından oldukça zor ve komplikedir, çünkü hekim hastasını aneminin getireceği risklerin yanı sıra gereksiz kan transfüzyonunun potansiyel zararlarından da korumakla yükümlüdür (3,4). Mekanik ventilasyondan ayırmada başarısızlık, akut böbrek hasarı gelişimi, gastrointestinal motilitede azalma, bilişsel işlevlerde azalma, akut karaciğer hasarı, morbidite ve mortalitede artış gibi önemli problemlerle karşılaşılabilir. Bu nedenle eritrosit transfüzyonu ile amaçlanan hastanın artmış oksijen (O_2) tüketiminin (VO_2), dokuya O_2 sunumunda (DO_2) artış ile karşılanmaya çalışılmasıdır (1,5). Bunun yanı sıra transfüzyonun getirdiği riskler olan transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO), transfüzyon ilişkili enfeksiyon gelişimi, immünsupresyon ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış tromboz riski ile ilişkili mortalite ve morbiditede artış gözlenebilmektedir. Bu nedenle transfüzyonun hastaya getireceği risk ve faydayı dikkatli şekilde analiz etmek önem arz etmektedir (6,7).

Yoğun bakımdaki kritik hastalarda transfüzyon hedefi için yapılan önceki çalışmalar, genellikle hemoglobin (Hb) düzeyi hedefli bir eşik değere göre transfüzyon yapıp yapmama kararını belirlemeye odaklanmıştır. $Hb < 7$ g/dl olana kadar beklemeyi savunan restriktif transfüzyon stratejilerinin yanı sıra $Hb < 10$ g/dl olduğu anda transfüzyon yapılmasını öneren liberal transfüzyon stratejileri de çeşitli çalışmaların konusu olmuştur (3,8–11). Güncel transfüzyon kılavuzlarında ise özellikle kritik hasta grubunda restriktif transfüzyon stratejilerinin uygulanması önerilerinin daha ön planda yer aldığı görülmektedir (12,13). Ancak altta yatan kardiyovasküler sistem hastalığı, nörokritik yoğun bakım hastaları gibi çeşitli hasta alt gruplarında transfüzyon eşliğini daha yüksek Hb hedefinde tutmak gerektiği de çeşitli kılavuzlarda bildirilmektedir (3,14–16). Bu klinik yaklaşım farklılıkları nedeniyle optimal transfüzyon stratejisi anlamında sadece Hb düzeyini hedef alan liberal ya da restriktif transfüzyon stratejileri artık yeterli görülmemektedir.

Günümüzde özellikle yoğun bakım tıbbında tedavinin kişiselleştirildiği ve bireysel tedavi modalitelerinin ön planda yer aldığı düşünüldüğünde bu stratejilerin tek başına yetersiz kaldığı açıktır (17). Güncel çalışmalar ile sadece Hb konsantrasyonuna göre transfüzyon kararının uygun olmadığı vurgulanmakta, kritik hastada DO_2 ve VO_2 'nin hastalar arasında veya aynı hastada farklı zamanlarda değişkenlik gösterebileceği bildirilmektedir (11,18). Bu bakış açısı ile YBÜ'deki her bir hasta bireysel olarak değerlendirilebilmeli, hatta aynı hastada gelişen farklı klinik durumlarda bile hastanın kliniği, Hb düzeyi, DO_2 ve VO_2 dengesi göz önünde tutularak birden fazla eş stratejiyi içeren yaklaşımla farklı transfüzyon eşikleri belirlenebilmelidir. DO_2 ve VO_2 arasındaki dengeyi yansıtması açısından santral venöz O_2 saturasyonu ($ScvO_2$), arteriyo-venöz O_2 ($AV-O_2$) farkı ve O_2 ekstraksiyon oranının (O_2ER) kritik hastalarda bireyselleştirilmiş transfüzyon kararı için önemli rehberler olarak öne sürülmüştür (19–22). Arteriyel kandaki O_2 içerikleri (CaO_2) ve santral venöz kandaki O_2 içerikleri ($CcvO_2$) arasındaki farka bakılarak yüzde cinsinden hesaplanan O_2ER , perioperatif kalp cerrahisi hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada kan transfüzyonu yönetiminde değerlendirilmiş ve uygulanabilir eşik düzeyi %30 olarak gözlenmiştir (23). Ayrıca $AV-O_2$ farkının YBÜ'deki transfüzyon kararının uygunluğu açısından değerlendirildiği bir başka çalışmada yine O_2ER eşik değeri %30 olarak saptanmıştır (20).

Bu prospektif, gözlemsel çalışmanın amacı, yoğun bakım protokolleri çerçevesinde eritrosit transfüzyonu uygulanan ve kanaması olmayan, hemodinamik olarak stabil, anemik hasta popülasyonunda, transfüzyon sonrası klinik sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Hastalar transfüzyon öncesi alınan arteriyel ve santral venöz kan gazı ile hesaplanan O_2ER değerlerine göre, $O_2ER \leq \%30$ ve $O_2ER > \%30$ olarak iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. Çalışmanın primer amacı eritrosit transfüzyondan 15 dakika sonra hastaların O_2ER 'deki değişim oranlarının belirlenmesidir. Sekonder amaç ise gruplar arasında transfüzyon ilişkili olumsuz olay insidansı, mekanik ventilasyon bağımlı gün sayısı, yoğun bakımda, hastanede kalış gün sayısı ve mortalite gelişimi gibi klinik sonuçların değerlendirilmesidir. Bu çalışma ile YBÜ'deki kritik hasta grubunda DO_2 ve VO_2 dengesine dayanan bir kan transfüzyonu stratejisinin uygulanabilirliği, klinik sonuçları ve etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eritrosit Transfüzyonunun Tarihsel Gelişimi

Kan transfüzyonunun gelişimi, tarih boyunca bilimsel keşifler, gelişmiş kan depolama teknikleri, geliştirilmiş tarama prosedürleri ve kan bileşeni tedavilerinin keşfi ile önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu gelişmeler, kan transfüzyonunu daha güvenli, daha erişilebilir ve daha hedefe uygun hale getirerek klinik sonuçları iyileştirmiştir. Transfüzyon tıbbında devam eden araştırma ve yenilikler, kişiselleştirilmiş yaklaşımlara odaklanarak ve allojenik transfüzyon ihtiyacını azaltarak transfüzyonun geleceğini şekillendirecektir (24). 1818 yılında İngiliz kadın doğum hekimi James Blundell, postpartum kanamalı hastasında ilk defa kan transfüzyonunun başarıyla uygulandığını bildirmiştir. Ancak bu başarıların yanında kan transfüzyonu yapılan pek çok hasta bu süreçte gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. İnsandan insana transfüzyonlarla ilgili ilk girişimler kan grubu uyumu ve immün reaksiyonların sınırlı anlaşılması nedeniyle büyük ölçüde başarısız olmuştur (25). 1901 yılında ise Karl Landsteiner tarafından eritrosit antijenleri ve transfüzyon reaksiyonlarının keşfi, kan transfüzyonu alanında devrim yaratmıştır. Donör kanı ile alıcıdaki kanın karışımı sonucunda antikor bağımlı otoimmün bir reaksiyonun gerçekleşebildiği gösterilmiştir. Alexander Wiener ile beraber Rhesus sınıflandırma sistemini de tıp literatürüne kazandırmışlardır. Bu gelişmelerin sonrasında eritrositlerde yer alan spesifik antijenlerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak kanın farklı gruplar (A, B, AB, O) halinde sınıflandırılması sağlanarak, güvenli ve uyumlu transfüzyonlar ile advers reaksiyon riskinin azaltılması başarılmıştır. Landsteiner, bu keşfi ile 1930 yılında Nobel Tıp Ödülü sahibi olmuştur (25).

Kan uyumluluğundaki gelişmelere rağmen, 1914 yılında ise transfüzyon uygulaması sırasında bir başka önemli sıkıntı tanımlanmıştır. Transfüze edilecek kan donörden alındıktan sonra pıhtılaşmanın önlenerek depolanması için Belçikalı hekim Albert Hustin ilk defa antikoagülan olarak sodyum sitrat solüsyonu ile kan transfüzyonu gerçekleştirmiştir. Bu, pıhtılaşma olmadan kanın depolanmasına izin vererek kan transfüzyonunu daha uygulanabilir ve pratik hale getirmiştir. Kan

bankacılığındaki takip eden gelişmeler, kan ürünlerinin depolanmasını ve kullanılabilirliğini daha da iyileştirmiştir (25). Ayrıca, kanın eritrosit, trombosit ve plazma gibi çeşitli bileşenlere ayrılması, hedeflenen transfüzyonlara ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlamıştır. Graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları (FNHTR) gibi transfüzyonla ilişkili komplikasyonları önlemek için ışınlama ve lökosit azaltımı tekniklerindeki gelişmeler etkili olmuştur (26). Serolojik testlerin ve nükleik asit amplifikasyon tekniklerinin kullanılmaya başlanması, HIV, Hepatit B ve C, sifiliz gibi enfeksiyöz hastalıkların transfüzyon yoluyla bulaşma riskini önemli ölçüde azaltmıştır (27). Son yıllarda, transfüzyon alternatiflerini keşfetmeye ve allojenik kan transfüzyonlarına olan ihtiyacı azaltmaya giderek daha fazla odaklanılmaktadır. Bunlar arasında eritropoez uyarıcı ajanların kullanımı, demir takviyesi ve hücre kurtarma teknikleri yer alır. Ek olarak, devam eden araştırmalar yapay kan ikameleri geliştirmeyi, farklı transfüzyon tetikleyicileri kullanımını ve hasta kan yönetimi stratejilerinin geliştirmesini amaçlamaktadır (24,28). Yıllar geçtikçe, kan ürünlerinin uygun kullanımına rehberlik etmek ve transfüzyonla ilişkili riskleri en aza indirmek için çeşitli kılavuzlar ve protokoller geliştirilmiştir (24,29).

2.2. Yoğun Bakım Ünitesinde Eritrosit Transfüzyonunun Klinik Önemi

Anemi, kritik hastalarda sıklıkla gözlenmektedir, bağımsız olarak artan mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (30–32). Yetersiz DO₂ doku hipoksisine, bozulmuş hücrel metabolizmaya ve organ işlev bozukluğuna yol açabilir. Kritik hastalarda hayati organların işlevini sürdürmek için optimum DO₂ esastır. Yetersiz O₂ iletimi, serebral iskemiye, miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (33). Eritrosit transfüzyonu, O₂ taşıma kapasitesini geri kazanmayı ve kritik hastalarda doku oksijenizasyonunu iyileştirmeyi amaçlayan yaygın bir terapötik müdahaledir (9). Şiddetli kanama veya hemodinamik stabilitenin sağlanamadığı durumlarda, eritrosit transfüzyonu kan hacmini yerine koymada ve dolaşım fonksiyonunu iyileştirmede kritik bir rol oynamaktadır. Eritrosit süspansiyonu veya plazma gibi kan ürünlerinin infüzyonu, kan basıncını stabilize etmeye ve yetersiz perfüzyondan kaynaklanan organ hasarını önlemeye yardımcı olmaktadır (34). Ek olarak eritrosit transfüzyonu, otoimmün hemolitik anemi,

hemoglobinopatiler veya immün yetmezlik sendromları gibi spesifik durumlar için tedavi planının bir parçası olarak uygulanabilir. Semptomatik anemisi veya düşük Hb seviyelerine bağlı şiddetli yorgunluğu olan hastalarda, transfüzyon ile hedeflenen semptomları hafifletmek, komplikasyonları yönetmek veya uzun süreli destekleyici bakım sağlamaktır (35–37).

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda, sepsis, travma, kanama ve kardiyak disfonksiyon gibi farklı durumların belirgin klinik özellikleri ve altta yatan nedenle ilişkili yarattıkları farklı patofizyolojik değişiklikler bulunmaktadır. Bu altta yatan patolojilerin tanınması, her hasta için uygun transfüzyon endikasyonlarının belirlenmesinde çok önemlidir. Sepsisli hastalarda, yalnızca Hb seviyelerine güvenmek yerine hemodinamiyi ve doku perfüzyonunu optimize etmeye odaklanılabilir. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda transfüzyon kararları, miyokardiyal O₂ ihtiyacı ve iskemi varlığı gibi faktörler dikkate alınarak verilebilir (35–38). Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) varlığında transfüzyon kararı alırken, aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınmanın yanı sıra doku hipoksisini önleme amacıyla yeterli DO₂'yi sürdürmeye de odaklanılmalıdır (39–41). Travmatik beyin hasarı hastalarında eritrosit transfüzyonu, serebral oksijenizasyonu optimize etmeyi amaçlamaktadır. Bu açıdan serebral perfüzyon basıncı, kafa içi basıncı ve beyin dokusu oksijenizasyonuna yönelik parametrelerin izlenmesi bu hastalarda transfüzyon kararlarına rehberlik edebilir (42,43).

Kronik hastalık anemisi, kronik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar veya maligniteler gibi kronik inflamatuvar durumları olan hastalarda görülen yaygın bir komplikasyondur. Azalmış eritrosit üretimi, bozulmuş demir kullanımı ve kısalmış eritrosit ömrü ile karakterizedir. Transfüzyon endikasyonları, altta yatan hastalık sürecini ve ilişkili sitopenileri değerlendirerek, Hb seviyesini hedeflenen aralıklarda tutmak ve alloimmünizasyon risklerini en aza indirmek gibi spesifik tedavi hedeflerini dikkate almalıdır (44,45). Yoğun bakım ortamındaki transfüzyon, dikkatli değerlendirme ve karar vermeyi gerektiren çeşitli zorluklar sunmaktadır. Hastaya özgü faktörler, uygun transfüzyon eşikleri, transfüzyonla ilişkili komplikasyonların önlenmesi, transfüzyon alternatiflerinin ve etkilerinin araştırılması, transfüzyon uygulamalarını optimize etmede dikkate alınması gereken hayati unsurlardır. Kanıt

dayalı kılavuzlar, multidisipliner işbirliği ve düzenli kalite iyileştirme girişimlerinin uygulanması ile bu zorlukların ele alınmasına ve YBÜ'de güvenli ve etkili eritrosit transfüzyonu uygulamalarının sağlanmasına yardımcı olmaktadır (12,13).

2.3. Eritrosit Transfüzyonu ile İlişkili Olumsuz Olaylar

Uzun yıllar kan transfüzyonunun güvenli anemi ile ilişkili patofizyolojik bozukluğu düzelteceği, klinik sonuçları iyileştireceği kabul edilmiştir. Bunun yanı sıra transfüzyonun klinik sonuç parametreleri üzerine olumsuz etkileri de görülmüştür. Uzun hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi, akut böbrek hasarı, koroner iskemi, sepsis, pnömoni ve yara enfeksiyonu olmak üzere pek çok morbidite bu olumsuz etkilerdendir (46,47). Bu nedenle transfüzyonla ilişkili olumsuz olayların potansiyel etkisini transfüzyon kararında dikkate almak önemlidir. Günümüzde transfüzyon tıbbındaki ilerlemelere bağlı olarak, eritrosit transfüzyonu genellikle güvenli olmasına rağmen, transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve diğer komplikasyon riskleri hâlâ mevcuttur. Bu istenmeyen olayların hızlı bir şekilde tanınması ve yönetilmesi, hasta sonuçları üzerindeki klinik etkilerini en aza indirmek için önem arz etmektedir (47).

Transfüzyon sonrası ilk altı saat içerisinde gelişen TRALI, akut solunum sıkıntısı, pulmoner ödem ve hipoksemi ile kendini gösteren akciğer hasarı ile karakterize ciddi bir komplikasyondur. Antijen-antikor kompleksine bağlı kompleman aktivasyonu sonrası oluşan hasar protein kaçağı, inflamatuvar mediatör salınımı, pulmoner mikrosirkülatuar tıkanıklıklar ve akciğer ödeme neden olmaktadır (48). Klinik bulguları, nefes darlığı, takipne, taşikardi, hipoksemi, siyanoz, hipotansiyon, ateş ve akciğer grafisinde bilateral pulmoner infiltratlar dahil olmak üzere ani solunum sıkıntısı başlangıcı ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak transfüzyonun başlamasından sonraki bir ila iki saat içinde ortaya çıkar. Tanıda kalp kaynaklı pulmoner ödemi dışlamak için mutlaka ekokardiyografi, elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak enzimlere bakılmalıdır (49–51). Yönetimi, transfüzyonun derhal durdurulmasını ve destekleyici bakım önlemlerinin başlatılmasını içermektedir. Bunlar arasında yeterli oksijenizasyonun sağlanması, hemodinamik stabilitenin sürdürülmesi ve gerektiğinde invaziv ventilasyon desteği

sağlanması yer alır (48–50). TACO ise fazla miktarda kan transfüzyonunun neden olduğu ve aşırı sıvı yüklenmesi kliniği ile karakterize bir pulmoner komplikasyondur. Kalp dolum basınçlarının artması akciğerlerde sıvı birikmesine, bozulmuş gaz değişimine ve pulmoner ödeme neden olabilmektedir (50,51). Transfüzyon hacimlerini bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlamak, özellikle kardiyak fonksiyon bozukluğu olanlarda, transfüzyondan önce hastanın sıvı durumunu dikkatli bir şekilde değerlendirmek, diüretikler kullanmak veya daha uzun bir süre boyunca daha küçük transfüzyon hacimleri kullanmak gibi alternatif yaklaşımlar önemlidir (51–53). Klinik prezentasyonu, aşırı sıvı yüklenmesinin ciddiyetine ve hızına bağlı olarak değişebilir. Genellikle periferik ödem veya artmış juguler venöz basınç gibi aşırı sıvı yüklenmesi belirtilerinin eşlik ettiği dispne, ortopne ve öksürük dahil olmak üzere solunum sıkıntısı ile karakterizedir. TACO'nun yönetimi, aşırı sıvı yüklenmesini hafifletmeye ve kardiyovasküler işlevi desteklemeye odaklanır (52,54).

Sıkı donör tarama ve test protokollerine rağmen, enfeksiyöz komplikasyonlar kan transfüzyonunda hâlâ bir endişe kaynağıdır (55). Transfüzyonla ilişkili enfeksiyonların önlenmesi, hem donör taraması ve testi hem de kan ürünlerinin uygun şekilde saklanması ve kullanılması sırasında uygun aseptik teknikler de dahil olmak üzere standart çalışma prosedürlerine sıkı sıkıya bağlı kalmayı içeren çok yönlü bir yaklaşımdır (56). Klinik olarak transfüzyon sonraki ilk dört saat içerisinde gözlenen, 39°C üstünde vücut ısısı ve kalp hızında bazale göre 40 atım/dk artış ile belirti verebilir. Donörden alınan ve transfüzyon sonrasında hastadan alınan kan kültüründen aynı etkenin üremesi ile tanı konulur (27,47). Ek olarak kan transfüzyonunu takiben alıcılarda değişen immün yanıtlarla sonuçlanan transfüzyonla ilişkili immünmodülasyon (TRIM) bir başka önemli riski oluşturmaktadır. İmmünmodülasyonda lökositlerin üzerindeki antijenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik açıdan immün sistem baskılanması ya da alloimmünizasyon gelişimi şeklinde kendini gösterebilir (57,58). TRIM'in, özellikle postoperatif enfeksiyonlar, tümör nüksü ve yara iyileşmesini geciktirme ve uzun vadeli hasta sonuçları bağlamında önemli klinik etkileri bulunmaktadır. Ayrıca TRIM, belirli hasta popülasyonlarında artan mortalite oranları ve olumsuz sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir (57). Tanı öncelikle klinik gözlemlere ve bağışıklık

fonksiyonunun değeriendirilmesine dayanır (59). Spesifik durumlarda, potansiyel immünmodülatör etkileri azaltmak için lökosit azaltılmış veya ışınlanmış kan ürünleri gibi spesifik kan bileşenlerinin kullanımı stratejileri düşünülebilir (59,60).

Transfüzyonla ilişkili alerji ve anafilaksi, kan transfüzyonu sonucunda ortaya çıkabilen, nadir olmakla birlikte, hafif alerjik semptomlardan şiddetli ve yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar ilerleyebilen reaksiyonlardır (61,62). Genellikle IgA eksikliği nedeni ile ciddi reaksiyonlar gelişmektedir. Kaşıntılı cilt döküntüleri, ürtikeryal lezyonlar, perioral veya dilde ödem, periorbital kaşıntı ve konjuktival eritem gibi hafif belirtilerden bronkospazm, anjiyoödem ve anafilaksi gibi daha ciddi belirtilere kadar geniş bir yelpazede bulgular gözlenebilir. Anafilaksi ise alerjik reaksiyon bulgularına solunum ve kardiyak semptomların da eşlik etmesi durumudur. Dispne, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps gibi daha şiddetli semptomlarla kendini gösterir (62,63). Transfüzyonla ilişkili alerji ve anafilaksinin acil yönetimi, transfüzyonun durdurulmasını ve uygun destekleyici bakımın başlatılmasını içerir. Semptomları hafifletmek ve daha fazla reaksiyonu önlemek için intravenöz sıvılar, antihistaminikler ve kortikosteroidler yaygın olarak uygulanır (62,63).

Transfüzyonla ilişkili tromboz, alıcının dolaşım sisteminde trombüs oluşumu ile karakterize edilen, kan transfüzyonunun az bilinen bir komplikasyonudur. Transfüzyonla ilişkili tromboz gelişimine çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır. Bunlar ileri yaş, kardiyovasküler hastalık ve malignite gibi altta yatan tıbbi durumlar, uzun süreli hastanede yatış, cerrahi prosedürler, immobil durum ve kalıtsal veya edinsel trombofili varlığı gibi protrombotik durumları içermektedir (64,65). Kan transfüzyonu, artan trombosit aktivasyonu, prokoagülan mikropartiküllerin salınması ve koagülasyon kaskadındaki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla bir protrombotik durumu indükleyebilir (66,67). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli dahil olmak üzere venöz tromboembolizm yaygın gelişen kliniklerdir. Miyokard infarktüsü ve inme gibi arteriyel emboli kliniği de gelişebilir. Bu ön tanılara yönelik semptomlar, ağrı, şişlik, sıcaklık, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve nörolojik defisitleri içerebilir (68).

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR), uyumsuz kan ürünlerinin transfüzyonunu takiben ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlardır. Bu reaksiyonlar, donör eritrosit antijenlerine karşı alıcı antikorları tarafından tetiklenen immünolojik tepkiler nedeniyle eritrositlerin hasarlanmasından kaynaklanmaktadır (69). Klinik belirtileri, ateş, titreme, kızarıklık, bulantı, sırt ağrısı, yan ağrısı, göğüste ağrı, infüzyon bölgesinde ağrı, hemoglobinüri, sarılık, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, oligüri, anüri, akut böbrek hasarı, şok ve yaygın damar içi pıhtılaşmayı içermektedir (70). Hemolizden şüpheleniliyorsa plazma ve idrar rengi gözlenmeli, taze idrar ve kanda serbest Hb bakılmalıdır. Laboratuvar bulguları, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri, azalmış haptoglobin, yüksek bilirübin, hemoglobinüri, yüksek kreatinin ve pıhtılaşma profili testleri varlığını içerebilir (70). Tedavi hemodinamik stabiliteyi korumayı, böbrek fonksiyonunu izlemeyi, varsa yaygın damar içi pıhtılaşma tablosunu yönetmeyi ve daha fazla kan transfüzyonu gerekiyorsa uygun transfüzyon desteği sağlamayı içerebilir. Serbest plazma Hb'sinin zararlı etkilerinden korunmak için agresif sıvı tedavisine başlanmalı gerektiğinde diüretikler, vasopresörler kullanılmalı ve böbrekte birikimi önlemek için idrar NaHCO_3 infüzyonu ile alkalileştirilmelidir (69–71).

Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları, kan transfüzyonunu takiben en yaygın görülen olumsuz reaksiyonlardan biridir. Bu reaksiyonlar tipik olarak hemoliz bulgusu olmadan transfüzyon sırasında veya kısa bir süre sonra ateş gelişimi ile karakterize edilir (72). Klinik ayırt edici özelliği, kan transfüzyonu sırasında veya sonrasında birkaç saat içinde ani ateş başlangıcıdır. Ateşe tipik olarak titreme ve bazen hafif solunum semptomları eşlik eder. Hemoglobinüri veya sarılık gibi hemoliz kanıtlarının bulunmaması, FNHTR'leri diğer transfüzyon reaksiyonlarından ayıran önemli bir özelliktir (72,73). Çoğu durumda, semptomlar kendi kendini sınırlar ve spesifik bir tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelir (72). Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları (DHTR), kan transfüzyonundan birkaç gün ila haftalar sonra ortaya çıkabilen immün aracılı komplikasyonlardır. Akut HTR'lerden farklı olarak, DHTR'ler semptomların gecikmeli başlamasıyla ve Hb seviyelerinde kademeli bir düşüşle karakterize edilmektedir (74). Klinik genellikle yorgunluk, halsizlik, ateş, sarılık ve koyu renkli idrar gibi spesifik olmayan semptomlar ile kendini gösterir. Şiddetli vakalarda DHTR'ler akut böbrek hasarı, yaygın damar içi

pıhtılaşma tablosuna ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilir (70).

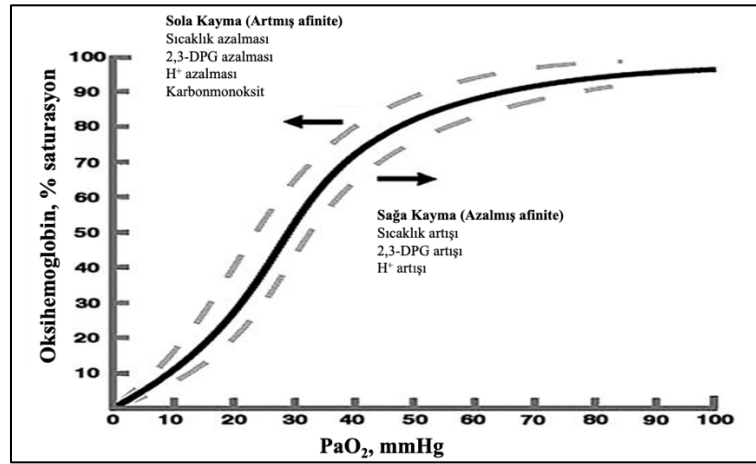
Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı, kan transfüzyonunu takiben ortaya çıkabilen, nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bağışıklık saldırısı öncelikle cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemi hedef alarak karakteristik bir klinik tabloya neden olur (75,76). Klinik bir ila dört hafta içerisinde ortaya çıkan ateş, cilt döküntüsü, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, diyare, ikter, hepatosplenomegali ve pansitopeni ile kendini gösteren bir sendromdur. Eritematöz döküntü, deskuamasyon ve bül gibi deri bulguları sıklıkla gözlenir. Günümüzde lökosit filtreli eritrosit konsantrelerinin kullanımı nedeni ile görülme sıklığı azalsa da yüksek riskli durumlarda ışınlama işlemi uygulanmış kan ürünlerinin kullanımı gerekmektedir. Bu önlemler özellikle immünsupresif hastaları, kök hücre veya solid organ nakli alan bireyleri içerir (76,77). Tedavi tipik olarak, yüksek doz kortikosteroidler ve anti-timosit globulin gibi immünsupresif ajanların bir kombinasyonunu içermektedir (75,76).

Transfüzyon sonrası purpura (PTP), kan transfüzyonunu takiben ciddi trombositopeni ile karakterize nadir görülen bir immünolojik komplikasyondur. Ani başlangıçlı şiddetli trombositopeni ile karakterize olup, yaygın ekimoz, epistaksis, gingival kanama, gastrointestinal sistem kanaması ve purpura gelişimine neden olur. Şiddetli vakalarda, intrakraniyal spontan kanamaya da sebep olabilir (78). Tedavide genellikle trombositlerle etkileşime giren antikorlara bağımlı olması nedeni ile tedavide intravenöz immunoglobulin uygulanır. Şiddetli vakalarda kortikosteroidler veya diğer immünsupresif ajanlar düşünülebilir. Antikor aracılı trombosit yıkımını şiddetlendirebileceği için trombosit transfüzyonlarından genellikle kaçınılır. PTP'de prognoz değişkendir, bazı hastalarda birkaç hafta içinde trombosit sayılarında spontan iyileşme görülürken, diğerleri uzun süreli tedavi gerektirebilir (78).

2.4. Dokuya Oksijen Sunumu ve Tüketimi Fizyopatolojisi

Doku O₂ sunumu ve VO₂'nin fizyopatolojisi, dokuların metabolik taleplerini karşılamak için yeterli O₂ tedarikini sürdürmede yer alan karmaşık süreçleri anlamada temel bir husustur. Doku oksijenizasyonunun izlenmesi ve

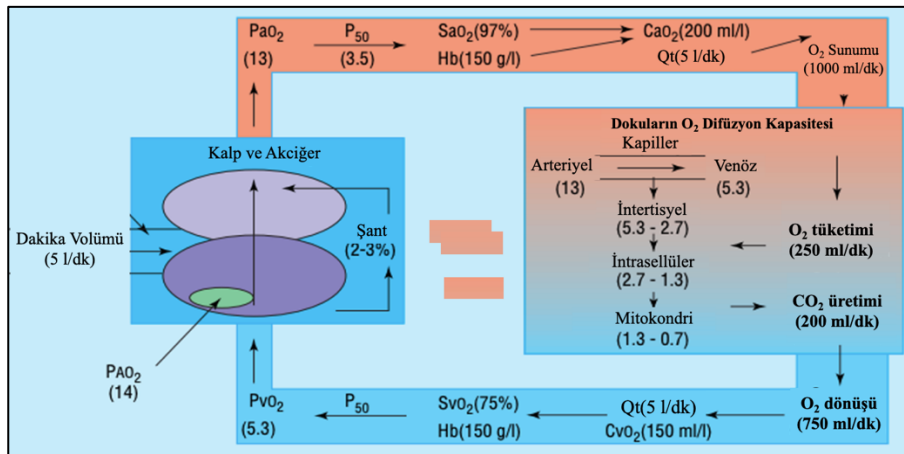
değerlendirilmesi, doku perfüzyonu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve terapötik müdahalelere rehberlik edebilir. DO_2 , O_2 'nin havadan akciğerlere iletimi sonrasında dolaşım yoluyla periferik uç dokulara kadar taşınmasını içermektedir. Öncelikle eritrositlerin O_2 taşıma kapasitesine, kalp debisine ve Hb'nin O_2 doygunluğuna bağlıdır. Ayrıca, O_2 -Hb disosiasyon eğrisi, kan akışının lokal düzenlenmesi ve dokular tarafından O_2 ekstraksiyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörleri de içermektedir (79). O_2 -Hb disosiasyon eğrisi, Hb'nin allosterik bağlanma davranışını gösteren sigmoidal şekildedir ve parsiyel arteriyel O_2 basıncı (PaO_2) ile Hb'nin O_2 doygunluğu arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Doku ihtiyacına göre pH, sıcaklık, hidrojen iyonları ve karbondioksit (CO_2) seviyeleri gibi faktörler bu ilişkiyi yöneterek Hb'nin O_2 'ye olan afinitesini etkileyebilir. Bu faktörler dokulara O_2 serbestleştirme yeteneğini belirlemektedir. pH, sıcaklık ve 2,3-difosfoglisarat (2,3-DPG) seviyeleri gibi faktörler eğriyi kaydırarak DO_2 'yi etkileyebilir (Şekil 1). Bu şekilde, eğrinin sağa kayması ile egzersiz, yüksek irtifa adaptasyonu ve aktif hücre solunum bölgeleri gibi yüksek metabolik talepleri olan dokularda hücrelere O_2 sağlanmasını teşvik ederek dokulardaki O_2 serbestleşmesini artırır. Tersine, alkaloz veya düşük sıcaklık gibi faktörlerle ortaya çıkan sola kayma, dokulara O_2 serbestleştirmeyi bozabilir ve potansiyel olarak doku hipoksisine yol açabilir (80,81).



Şekil 1. O_2 -Hb Disosiasyon Eğrisi (82)

Oksijen taşıma işlemi, solunum ve dolaşım sistemleri arasındaki dinamik bir etkileşim ile gerçekleşmektedir. Bu süreçteki herhangi bir aksama, doku hipoksisine ve potansiyel organ fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.

(83–85). Atmosferden itibaren O_2 'nin alveol içerisine taşınması parsiyel basınç farklılıkları ile gerçekleşmektedir. Pulmoner ventilasyon, alveoler kapiller gaz değişimi ve O_2 'nin Hb'ye bağlanması dahil olmak üzere ilgili çeşitli mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Tidal hacim ve solunum hızı ile belirlenen dakika ventilasyonu, dakikada alveollere ulaşan taze hava hacmini belirtir ve alveollerde optimum O_2 kısmi basıncının korunmasına katkıda bulunur. Ek olarak difüzyonunun temel ilkeleri ise alveoler kapiller ünite içinde verimli O_2 değişimini sağlayarak gazların solunum membranı boyunca moleküller hareketlerini belirler. Gaz değişimi için mevcut yüzey alanı, solunum membranının kalınlığı, membranın geçirgenliği, O_2 difüzyon hızını önemli ölçüde etkileyerek alveoler kapiller gaz değişiminin etkinliğini belirlemektedir (86). Arteriyel sistemde ise O_2 %97 oranında Hb'e bağlı halde, %3 oranında ise plazmada çözülmüş şekilde taşınmaktadır. Hb oksijen bağlanma bölgelerini +2 formda demir ve porfirinin oluşturduğu kompleks sağlamaktadır. Yüksek PaO_2 altında her bir Hb bileşiği dört taneye kadar O_2 molekülü bağlar, düşük PaO_2 altında ise bu moleküller Hb'den ayrılır. Bu bağlamda O_2 ile tamamen doymuş her bir gram Hb için 1.34 ml O_2 taşımaktadır. Akciğerler gibi yüksek parsiyel basınç seviyelerinde, Hb oksijen için yüksek bir afiniteye sahiptir, bu da O_2 'nin etkili bir şekilde bağlanmasına ve doyunluğuna yol açar. Periferik dokularda olduğu gibi parsiyel basınç azaldıkça, Hb'nin O_2 'ye olan ilgisi azalır ve bu da dokulara O_2 salınmasına neden olur (Şekil 2). Bu fenomen, pH, sıcaklık ve CO_2 seviyeleri gibi faktörlerin O_2 -Hb bağlanma afinitesi üzerindeki etkisini açıklayan Bohr etkisi olarak bilinmektedir (83,87).



Şekil 2. Periferik Dokuya O_2 Taşınması (88)

Oksijenin dokulara iletilmesi, kalbin dakikada pompaladığı kan hacmi olan kalp debisine bağlıdır. Bu nedenle kalp debisi, yeterli doku perfüzyonu ve DO_2 için çok önemlidir. Kalp debisi, kalp hızı, atım hacmi, ön yük, art yük ve kontraktilite gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Hipervolemi veya aşırı sıvı yüklemesi gibi durumlarda ön yükteki bir artış, atım hacminde ve ardından kalp debisinde bir artışa yol açabilir. Kalp debisi, otonom sinir sistemi, hormonlar ve lokal faktörleri içeren karmaşık mekanizmalar aracılığıyla düzenlenir. Sempatik sinir sistemi, kalp hızını ve kontraktilitesini artırarak kalp debisini artırırken, parasempatik sinir sistemi zıt etki gösterir. Yine adrenalin ve nöradrenalin gibi hormonlar kalp hızını ve kontraktilitesini etkilerken, dokulardaki O_2 ve CO_2 seviyeleri, pH ve metabolitler gibi yerel faktörler, kan akışını daha yüksek metabolik talepleri olan alanlara yönlendirerek vazodilatasyon veya vazokonstrüksiyon ile dokulara kan dağılımını etkileyebilir. Kalp debisinin tehlikeye düştüğü durumlarda, doku perfüzyonu etkilenebilir, bu da yetersiz DO_2 'ye yol açar. Bu nedenle kalp debisinin monitörizasyonu, doku perfüzyonunun ve DO_2 yeterliliğini değerlendirmesine olanak tanımaktadır (83,87).

Hipovolemi, düşük Hb seviyeleri, bozulmuş kalp fonksiyonu ve vazokonstrüksiyon gibi durumlar DO_2 'yi tehlikeye atabilir ve doku hasarına neden olabilir. Bu nedenle vücut O_2 dağıtımını optimize etmek ve doku oksijenizasyonunu sürdürmek için çeşitli telâfi edici mekanizmalar kullanır. Artan kalp debisi, kan akışının yeniden dağılımı, gelişmiş O_2 ekstraksiyonu, anjiyogenez ve O_2 afinitesindeki değişiklikler, hayati organlara ve dokulara sunumu optimize eden adaptif tepkilerdir (83,87). Kronik anemili hastalarda glikolizin bir ara ürünü olan 2,3-DPG miktarında artış O_2 -Hb disosiasyon eğrisini sağa kaydırarak Hb'nin O_2 afinitesinde azalma ile O_2 serbestleştirilmesini kolaylaştırır. Ayrıca ağır anemide kanın viskozitesinde ciddi bir azalma ile kan akımına karşı oluşan direnç azalır ve kalbe dönen kanda artış ile kalp debisinde artış gerçekleşir. Ek olarak hipoksi gelişmesi durumunda kalbe dönen kan miktarı ve kalp inotropisi daha da artarak kardiyak debiyi dört kata kadar arttırabilir. Bir diğer kompanzatuvar mekanizma ile akut kanama sonrası dokudan hızla intravasküler alana sıvı geçişi gerçekleşir ve plazma hacmini arttırarak dolaşımın yeterliliği sağlanmaya çalışılır (83,87). Ayrıca, kritik Hb düzeylerinde kan akımı O_2 ihtiyacı yüksek ve vital fonksiyonlara sahip

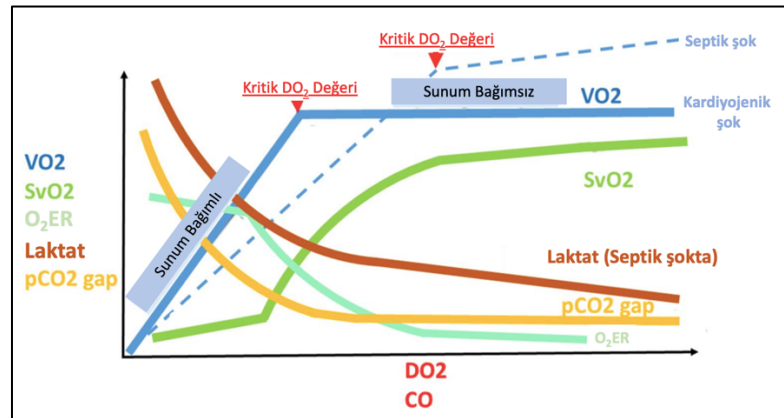
santral dokulara yönlendirilmektedir. Deri ve gastrointestinal sisteme kan akışı azaltılarak kalp, beyin ve iskelet kasları gibi hayati organlara yönlendirilir. Bu yeniden dağıtım çeşitli otonöregülasyon mekanizmaları tarafından düzenlenir. Diğer bir telâfi edici mekanizma, dokular tarafından O_2 ekstraksiyonundaki artıştır. Bu, fonksiyonel kapiller yoğunluğu artırarak, kapiller endotel boyunca O_2 difüzyonunu artırarak ve O_2 'yi verimli bir şekilde serbestleştirmek için hücrel metabolik aktiviteyi optimize ederek gerçekleşir (89). Kalp ve beyin gibi daha yüksek metabolik talepleri olan dokular, O_2 ekstraksiyonu için daha büyük bir kapasiteye sahiptir (90). Ek olarak anjiyogenez, dokulara O_2 dağıtımını destekleyen adaptif bir yanıttır. Kronik hipoksi veya artan O_2 ihtiyacı durumlarında, vücut ek kapiller ağlar oluşturmak için anjiyogenezi başlatır, etkilenen bölgelere kan akışını ve O_2 iletimini iyileştirir (91). Ayrıca kronik hipoksi veya düşük O_2 seviyelerinde vücut, kanın genel O_2 taşıma kapasitesini artırmak için daha fazla eritrosit üretilebilir (92). Ek olarak, hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF), O_2 homeostazının düzenlenmesinde merkezi rol oynayan transkripsiyon faktörleridir. Bunlar, düşük O_2 koşullarına uygun adaptasyonları sağlayan, hipoksiye hücrel sistemik tepkilerin ve O_2 homeostazının kritik düzenleyicileridir (93). HIF'ler, vasküler endotelial büyüme faktörü ve diğer pro-anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu indükleyerek anjiyogenezi teşvik etmede çok önemli bir rol oynar (91). HIF'ler, kemik iliğinde eritrosit üretimini uyaran bir hormon olan eritropoietin (EPO) ekspresyonunu aktive ederek, eritropoezi düzenler (94). Ayrıca HIF'ler, hücrel metabolizmayı düşük oksijen koşullarına uyarlamak için glikoliz, glikoz taşınması ve mitokondriyal fonksiyon dahil olmak üzere çeşitli metabolik yolları etkilemektedir. Bu mekanizmalar toplu olarak doku oksijenizasyonunu sürdürmek ve DO_2 tehlikeye girdiğinde hücrel hasarı önlemek için çalışır (95).

Kan akışının düzenlenmesi, DO_2 'nin bir başka önemli yönüdür. Lokal ve sistemik faktörler, farklı dokuların O_2 taleplerini karşılamak için kan akışının dağılımını kontrol ederler. Artan talep dönemlerinde vasküler tonusun düzenlenmesi dahil olmak üzere otonöregülatuar mekanizmalar, yeterli bir O_2 kaynağı sağlamaya yardımcı olmaktadır (96). VO_2 ise oksijenin dokular tarafından hücrel metabolizma için kullanılmasını içerir. VO_2 , doku metabolik hızı, mitokondriyal fonksiyon ve O_2 mevcudiyeti gibi faktörlerden etkilenir. Mitokondrideki hücrel solunum, hücrelerin

ATP üretmek için O_2 kullanması olarak tanımlanır. DO_2 ve VO_2 arasındaki denge, bu açıdan doku homeostazını korumak için çok önemlidir. O_2 talebi arzı aştığında, doku hipoksisi meydana gelebilir, bu da hücrel işlev bozukluğuna ve potansiyel olarak organ yetmezliğine yol açabilir (97,98). Farklı dokular, işlevlerine ve aktivite seviyelerine bağlı olarak değişen enerji gereksinimlerine sahiptir. Egzersiz veya ateş sırasında olduğu gibi artan metabolik aktivite, VO_2 'nin artmasına neden olur. Bu nedenle beyin, kalp ve iskelet kasları gibi metabolik olarak yüksek derecede aktif dokular, daha az aktif dokulara kıyasla daha yüksek O_2 ihtiyacına sahiptir. Beynin vücut ağırlığının sadece %2'sini oluşturmaya rağmen toplam VO_2 'nin yaklaşık %20'sini oluşturur. Beyin, enerji üretimi için öncelikle aerobik metabolizmaya güvenir. Kalp, yüksek metabolik hıza sahip O_2 'ye bağımlı bir organdır. Enerji taleplerini karşılamak için koroner dolaşımdan O_2 sağlar. İskelet kasları, aktivite düzeyine bağlı olarak değişken O_2 taleplerine sahiptir. Egzersiz veya fiziksel efor sırasında, iskelet kasları ATP üretimini ve kas kontraksiyonunu desteklemek için artan O_2 'ye ihtiyaç duyar. Karaciğer glikoz metabolizması, detoksifikasyon, protein sentezi gibi çeşitli metabolik süreçlerde yer alır ve yüksek VO_2 oranına sahiptir. Böbrekler, filtrasyon, yeniden emilim ve sekresyondaki rolleri nedeniyle yüksek bir VO_2 oranına sahiptir. Böbrek fonksiyonunda yer alan aktif taşıma süreçleri ve elektrolit dengesinin korunması için DO_2 oldukça önemlidir (99,100). Dokular tarafından kandan O_2 ekstraksiyonunun etkinliği de VO_2 'yi etkilemektedir. Anemi veya düşük kardiyak debi gibi durumlarda yetersiz DO_2 , doku hipoksisine ve metabolik talepleri karşılamak için artan O_2 ekstraksiyonuna yol açabilir (101). Çevresel faktörler, fiziksel aktivite, metabolik hız, doku aktivitesi, vücut ısısı, hormonal düzenlenme, hastalık durumları ve spesifik fizyolojik koşullar dahil olmak üzere çeşitli faktörler VO_2 'yi etkileyebilir. Tiroid hormonları, adrenalin veya diğer stres hormonları metabolik hızı ve VO_2 'yi düzenleyebilir. Sepsis veya hipertiroidizm gibi bazı durumlar VO_2 'yi önemli ölçüde etkileyebilir. Benzer şekilde ateş, enfeksiyonlar veya inflamatuvar süreçler gibi durumlar metabolik hızı ve O_2 talebini artırabilir. Buna karşılık, hipotermi sırasında olduğu gibi daha düşük vücut sıcaklıkları metabolik hızı ve VO_2 'yi azaltabilir. (102). Ek olarak, kalp yetmezliği veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi kronik hastalıklar, sırasıyla azalan kalp debisi veya bozulmuş akciğer fonksiyonu nedeniyle VO_2 'yi etkileyebilir

(103). Spesifik fizyolojik koşullar altında da VO_2 etkilenebilir. Gebelik, gelişmekte olan fetüsün metabolik ihtiyaçları nedeniyle O_2 ihtiyacını artırır. Hormonal değişiklikler veya stres gibi diğer faktörler de metabolik aktiviteyi değiştirerek VO_2 'yi etkileyebilir (104).

Doku oksijenizasyonunda bozulma yaratan, DO_2 yetersizliğinin VO_2 üzerinde önemli klinik etkileri olabilir. Anemi, hipovolemi veya kardiyovasküler hastalıklar gibi DO_2 'yi bozan durumlar doku hipoksisine ve organ işlev bozukluğuna yol açabilir. Benzer şekilde, sepsiste artan metabolik talepler veya hipertermi gibi VO_2 artıran faktörler de yetersiz doku oksijenizasyonuna neden olabilir. Bu açıdan doku oksijenizasyonunun izlenmesi ve optimize edilmesi kritik bakım ortamlarında, perioperatif bakım tıbbında ve çeşitli hastalıkların yönetiminde kritik öneme sahiptir (105). O_2 açığı, artan metabolik aktivite ya da azalan DO_2 sırasında ortaya çıkan O_2 arzı ve talebi arasındaki geçici dengesizliği ifade etmektedir. Bu daha sonra, DO_2 'nin artışı ile tükenen O_2 kaynağının yenilenmesine ve normal metabolik süreçlerin geri kazanılmasına olanak tanımaktadır (106). Bu nedenle doku oksijenizasyonunu sürdürmek ve hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için DO_2 ve VO_2 arasındaki denge çok önemlidir. Kalp debisi, CaO_2 ve Hb'nin O_2 taşıma kapasitesi gibi DO_2 'yi etkileyen faktörler ile doku O_2 ekstraksiyonu ve hücrel O_2 tüketimi gibi VO_2 'yi etkileyen faktörler bu hassas dengeyi düzenlemektedir. Bu dengenin çeşitli klinik ortamlarda izlenmesi ve değerlendirilmesi, DO_2 'yi optimize etmek, doku oksijenizasyonunu artırmak ve genel hasta sonuçlarını desteklemek için müdahalelere rehberlik edebilir (Şekil 3) (83,107).



Şekil 3. DO_2/VO_2 Dengesi ve Kritik DO_2 Eşiği (108)

Kanın O₂ taşıma kapasitesi, Hb konsantrasyonuna ve Hb'nin O₂'ye olan afinitesine bağlıdır. Düşük Hb seviyesi ile karakterize edilen anemi, kanın O₂ taşıma kapasitesini azaltarak DO₂'yi tehlikeye atabilmektedir. Ek olarak, karbonmonoksit zehirlenmesi veya belirli hemoglobinopatilerde olduğu gibi Hb afinitesindeki değişiklikler de dokulara O₂ serbestleştirilmesini bozabilir (109). Doku O₂ ekstraksiyonu ise metabolik aktivitelerine ve O₂ taleplerine bağlı olarak dokular arasında değişiklik göstermektedir. Kalp veya iskelet kasları gibi yüksek metabolik hızlara sahip aktif dokular daha yüksek O₂ ekstraksiyon oranlarına sahiptir. Vasküler emboliler veya trombozlar ve şok durumları gibi doku perfüzyonunu bozan koşullar, doku O₂ ekstraksiyonunu azaltabilir ve hücrelere O₂ iletimini tehlikeye atabilir (110). Bunu değerlendirmek için kullanılan O₂ER, dokular tarafından kandan ekstrakte edilen O₂ yüzdesini değerlendiren bir parametredir. O₂ER, ekstraksiyon verimliliği hakkında bilgi sağlar ve doku oksijenizasyonunun yeterliliğini değerlendirmek için kullanılabilir. O₂ER'yi etkileyen faktörler doku O₂ ihtiyacını, dokulara kan akışını ve kanın O₂ taşıma kapasitesini içermektedir. Azalan O₂ER, bozulmuş VO₂ veya perfüzyon anormalliklerini gösterebilir (20,23). Bu çerçevede O₂ arzı ve talebi arasında optimal bir denge sağlamak için DO₂ ve VO₂ karmaşık mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir (111).

2.5. Eritrosit Transfüzyon Kararını Etkileyen Stratejiler

Kan ürünlerinin ne zaman transfüze edileceğini ve kritik eşik değerleri belirlemek, klinik uygulamada hayati bir karardır. Bu nedenle kan transfüzyonu ile ilgili uygun ve kanıta dayalı karar vermede rehberlik etmek için çeşitli stratejiler kullanılmaktadır. Bu stratejiler, hasta özellikleri, klinik endikasyonlar ve laboratuvar parametreleri dahil olmak üzere çeşitli faktörleri dikkate alır. Klinik uygulama kılavuzları ve kanıta dayalı öneriler, hasta güvenliğini sağlamak ve sonuçları optimize etmek için transfüzyon karar verme sürecine rehberlik etmelidir (6). Klinik değerlendirme, hastanın tıbbi öyküsünün, fizik muayene bulgularının ve genel klinik durumunun değerlendirilmesini içermektedir. Bu, semptomların, vital belirtilerin, hemodinamik stabilitenin ve doku hipoperfüzyonunun belirtilerinin dikkate alınmasını içermektedir. Bu durum, aneminin ciddiyetini, aktif kanamanın varlığını veya artmış O₂ taşıma kapasitesi gerektiren klinik durumları değerlendirerek kan

transfüzyonundan fayda görme olasılığı olan hastaların belirlenmesine yardımcı olmaktadır (6,112).

Hemoglobin eşikleri, kan transfüzyon kararları için yaygın olarak bir kriter olarak kullanılır. Uygun bir Hb eşiğinin seçimi, hastanın yaşı, komorbiditeler, kardiyovasküler hastalık varlığı ve anemi ile ilgili semptomlar gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Kanıta dayalı kılavuzlar, akut kanama, kronik anemi veya spesifik hasta popülasyonları gibi farklı klinik senaryolar için spesifik Hb eşikleri hakkında öneriler sunmaktadır (12). Hb düzeylerine ek olarak, anemi ile ilgili semptomların varlığı ve şiddeti, kan transfüzyon kararlarının belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Yorgunluk, nefes darlığı, baş dönmesi veya göğüs ağrısı gibi semptomlar yetersiz doku oksijenizasyonuna işaret edebilir ve Hb seviyeleri belirli bir eşiğin üzerinde olsa bile kan transfüzyonu gerektirebilir. Aktif kanama ve stabil olmayan vital bulgular da acil kan transfüzyonu ihtiyacını gösterebilir (6,12,112). Ayrıca DO_2 ve VO_2 ile ilgili parametrelerin izlenmesi, transfüzyon kararı verme için değerli bilgiler sağlayabilir. Bu parametreler arteriyel O_2 saturasyonu (SAO_2), $ScvO_2$, CaO_2 , $CcvO_2$, O_2ER ve doku hipoksi belirteçlerini içermektedir. Bu açıdan DO_2 ve VO_2 arasındaki dengenin değerlendirilmesi, doku oksijenizasyonunu iyileştirmek için kan transfüzyonundan fayda görebilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olmaktadır (112,113).

Günlük klinik pratikte, geleneksel Hb 10 g/dl, hematokrit %30 düzeyi kan transfüzyonları için en sık kullanılan eşik değerler olmuştur. Ancak, bu yaklaşımın gereksiz transfüzyona ve bunun getirdiği komorbiditelere katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle günümüzde kritik hastalarda bile daha düşük seviyede Hb eşik değerlerinin güvenli bir şekilde kabul edilebileceği gösterilmiştir. Kılavuzlara göre Hb seviyesi 6 g/dl'nin altında iken eritrosit transfüzyonu uygun ve hayat kurtarıcı olabilir. Hb seviyesi 7 g/dl'nin altında olan birçok postoperatif hastada transfüzyon uygundur. 6 ile 10 g/dl arasında Hb konsantrasyonlarında eritrosit transfüzyonu gerektirip gerektirmediğinin belirlenmesi, potansiyel veya devam eden kanamanın miktarı ve hızına, intravasküler volüm durumuna, organ iskemisi bulgularına ve kardiyopulmoner rezervin yeterliliğine dayanmalıdır (114). Daha yüksek transfüzyon eşikleri ve eritrosit transfüzyonlarının daha serbest kullanımını

içeren liberal transfüzyon stratejileri ise daha yüksek Hb seviyelerinin muhafaza edilmesinin klinik faydalar sağladığına inanılan spesifik klinik senaryolarda gösterilebilir. Bununla birlikte, transfüzyonla ilgili risklerin, kaynak kullanımının ve bireysel hasta faktörlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir (115). Liberal transfüzyon stratejileri, özellikle yetersiz DO₂ riski taşıyan hastalarda yeterli doku oksijenizasyonu sağlamayı amaçlamaktadır. Akut kanama veya hemorajik şok durumlarında, O₂ taşıma kapasitesini eski haline getirmek ve hastanın durumunu stabilize etmek için liberal transfüzyon stratejileri kullanılabilir. Ciddi koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği gibi altta yatan kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar, optimal doku oksijenizasyonunu sağlamak ve miyokardiyal iskemi riskini azaltmak için daha yüksek Hb seviyelerinden yararlanabilir (115–117). Ayrıca bazı cerrahi ortamlarda, liberal transfüzyon stratejileri geleneksel olarak uygulanmaktadır. Bu, yüksek kan kaybı potansiyeli olan prosedürleri, kalp, beyin gibi kritik organları veya ana vasküler yapıları içeren ameliyatları kapsamaktadır. Amaç, cerrahi sırasında ve sonrasında yeterli doku perfüzyonunu ve doku oksijenizasyonunu fizyolojik tolerans sınırlarının üzerinde sürdürmektir (118). Ancak liberal transfüzyon stratejileri, kan ürünlerine daha fazla maruz kalma ve transfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve alloimmünizasyon dahil olmak üzere transfüzyonla ilişkili risklere maruz kalmayı artırır. Bu komplikasyonları en aza indirmek için bireysel hasta risklerinin ve yararlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi esastır. Liberal transfüzyon stratejileri, kan mevcudiyeti, depolanması ve sağlık bakım maliyetleri dahil olmak üzere kan ürünlerinin ve sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımının artmasına yol açabilir (8,12,119).

Kısıtlayıcı transfüzyon stratejileri ise daha düşük transfüzyon eşikleri kullanılarak daha konservatif kan ürünü kullanımını içerir. Bu stratejiler, uygun hasta bakımını sağlarken gereksiz transfüzyonlarla ilişkili riskleri azaltmayı amaçlar. Kısıtlayıcı transfüzyon stratejileri genellikle güvenli ve etkili olmakla birlikte, her hasta veya klinik senaryo için uygun olmayabilir. Kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerini hastanın morbidite veya mortalitesini etkilemeksizin, kan ürünü kullanımında azalma sağladığını destekleyen kapsamlı kanıtlar bulunmaktadır (6,12). Kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin arkasındaki mantık, kan ürünlerine ve bunlarla ilişkili risklere gereksiz yere maruz kalmaktan kaçınmaktır. Bu stratejiler, düşük Hb

düzeylerini korumanın genellikle iyi tolere edildiği ve hatta belirli klinik senaryolarda faydalı olabileceği anlayışına dayanmaktadır (6,12,24,120). Aktif kanama veya akut kan kaybı bulgusu olmaksızın hemodinamik olarak stabil olan hastalar, gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak için daha düşük Hb eşikleri ile yönetilebilir. Kronik böbrek hastalığı veya malignitesi olanlar gibi kronik anemisi olan hastalar, özellikle asemptomatikse ve doku hipoksisi kanıtı yoksa daha düşük Hb eşikleri ile tedavi edilebilir. Kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerine karar verilirken yaş, komorbiditeler ve genel klinik durum gibi bireysel hasta faktörleri dikkate alınır. Bazı hastalar, özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlar, karar verme sürecinde dikkatli değerlendirme gerektiren spesifik hemodinamik hedeflere veya eşik değerlere sahip olabilir (6,37,121). Kısıtlayıcı stratejiler aynı zamanda sınırlı kan kaynaklarının korunmasına yardımcı olur ve gerçekten ihtiyacı olan hastalar için kan ürünlerinin mevcudiyetini sağlar (8,12,119).

Eritrosit transfüzyonlarına hasta bazlı klinik yaklaşımlar ise transfüzyon kararlarının bireysel hasta özelliklerine, klinik duruma ve özel bakım hedeflerine göre uyarlanmasını içermektedir. Bu yaklaşımlar, her hastanın benzersiz olduğunu ve transfüzyon kararlarının Hb düzeylerinin ötesindeki faktörleri dikkate alması gerektiğini kabul eder. Aynı Hb seviyelerinde bir hastada transfüzyon kararı alınırken bir başka hastada transfüzyon uygulanmayabilir. Aşırı yorgunluk, nefes darlığı veya optimal tedaviye rağmen yetersiz doku perfüzyonu yaşayanlar gibi semptomatik anemisi olan hastalarda transfüzyon düşünülebilir (122). Akut kan kaybı veya devam eden kanaması olan hastalarda, hemodinamik parametreleri stabilize etmek ve bozulmuş doku oksijenizasyonunu eski haline getirmek için transfüzyon başlatılabilir (123). Akut koroner sendrom, orak hücre anemisi veya aktif kanama gibi belirli klinik durumlar, spesifik endikasyonlara ve kılavuzlara dayalı olarak transfüzyon gerektirebilir (124). Bu açıdan hasta değerlendirmesi, hasta bazlı klinik yaklaşımların temelini oluşturmaktadır. Tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar değerleri ve genel klinik hedefler dahil olmak üzere hastanın klinik durumunun kapsamlı bir değerlendirmesini içerir. Bu değerlendirme, DO₂'yi iyileştirmek, semptomları hafifletmek veya belirli klinik durumları ele almak gibi transfüzyon için spesifik endikasyonları veya hedefleri belirlemeye yardımcı olur (113,125). Bunun yanında klinik belirtiler ve semptomlar, doku oksijenizasyon

durumu hakkında ilk ipuçlarını sağlayabilir. Bunlar arasında siyanoz, değişen mental durum, takipne, taşikardi ve azalmış idrar çıkışı yer almaktadır. Bununla birlikte, bu belirtiler spesifik değildir ve çeşitli faktörlerden etkilenebilir, bu nedenle kapsamlı bir değerlendirme için ek objektif ölçümler gereklidir. Kalp hızı, kan basıncı ve solunum hızı gibi vital belirtilerin izlenmesi, doku oksijenizasyonu hakkında dolaylı bilgi sağlayabilir. Hipotansiyon, taşikardi ve takipne yetersiz doku perfüzyonu ve oksijenizasyonunu gösterebilir. Bu mantıksal çerçevede hasta bazlı yaklaşımlar, bireysel hastalara veya klinik senaryolara özgü transfüzyon tetikleyicilerini veya eşiklerini kullanabilir. Laktat seviyeleri, doku O₂ düzeyi ve doku perfüzyon göstergeleri gibi çeşitli monitörizasyon tekniklerinin entegre edilmesi, transfüzyon kararı vermenin doğruluğunu artırır. Amaç, potansiyel faydalar risklerden ağır bastığında kan transfüzyonunu başlatmaktır. Ek olarak anemi etiyojisi, kanamanın kaynağı veya kronik hastalık gibi altta yatan patolojinin göz önünde bulundurulması transfüzyon kararının verilmesinde yol göstericidir. Hastanın demir takviyesi veya EPO tedavisi gibi anemi tedavisine yanıtının izlenmesi, sürekli transfüzyon ihtiyacını da değerlendirmektedir (79,126). Benzer şekilde pediatrik hastalarda transfüzyon kararları, büyüme ve gelişme, Hb hedefleri ve transfüzyonun uzun vadeli potansiyel sonuçları gibi yaşa özgü faktörleri dikkate alır (127). Yaşlılarda, bireysel fonksiyonel durum, komorbiditeler, transfüzyonun kırılabilirlik ve postoperatif sonuçlar üzerindeki potansiyel etkisi dikkatle değerlendirilir (128). Obstetrik hastalarda transfüzyon kararları, anemi riskleri ile potansiyel transfüzyonla ilişkili komplikasyonlar arasında denge kurarak, hem annenin hem de fetüsün iyilik halini dikkate almalıdır (123,129). Bu açıdan birçok transfüzyon kılavuzu, fizyolojik transfüzyon tetikleyicilerinin de kullanılmasını önermektedir. Bu konseptin mantığı, akut aneminin telâfi edilebildiği sınırları gösteren fizyolojik bir parametrenin kullanılmasıdır. Potansiyel hedefler DO₂, SvO₂ (mikst venöz O₂ saturasyonu) veya ScvO₂, laktat seviyeleri ve klinik gözlem ile herhangi bir miyokardiyal iskemi belirtisi, arteriyel hipotansiyon veya taşikardi olarak belirtilmiştir (112,113). Yetersiz oksijenizasyon, normovolemiye rağmen hipotansiyon ve taşikardi ile ortaya çıkan hemodinamik instabiliteye yol açmaktadır. Bunların dışında, O₂ER'nin %50 üzerinde olması, EKG'de miyokard iskemisi bulguları (1 dakikadan uzun süren, yeni gelişen, 0.1 mv ST-segment depresyonu veya 0.2 mv ST-segment elevasyonu), transözofageal ekokardiyografide

yeni gelişen duvar hareketi bozukluğu, SvO₂'nin %50'nin altına düşmesi, parsiyel santral venöz O₂ basıncı (PcvO₂)'nin 32 mmHg'nin altına düşmesi, laktik asidoz (laktat>2 mmol/l) kullanılabilecek diğer göstergelerdir. Ayrıca çok üniteli eritrosit transfüzyonları yerine her seferde tek bir eritrosit ünitesi transfüze edilmeli ve sonraki transfüzyon ihtiyacını belirlemek için hastanın kliniği tekrar değerlendirilmelidir (112,113). Bununla beraber hastaya özgü alt gruplar için en uygun transfüzyon tetikleyicisini belirlemeye yönelik yoğun araştırmalara rağmen, bu konudaki altın standart henüz belirlenememiştir (6). En azından korunmuş kardiyovasküler fonksiyonu olan hastalarda, bireysel anemi sınırı teorik olarak fizyolojik parametreler kullanılarak belirlenebilir, böylece hem erken transfüzyon hem de aneminin potansiyel doku hipoksisi riski önlenabilir (101,126).

Eritrosit transfüzyonu uygulama kararına DO₂'nin değerlendirilmesi de rehberlik edebilir. DO₂'ye ilişkin bu yaklaşımlar, klinisyenlerin doku oksijenizasyon durumunu değerlendirmesine, hemodinamik parametreleri optimize etmesine ve spesifik göstergelere dayalı olarak transfüzyon ihtiyacını belirlemesine olanak tanımaktadır. Bunun yanında DO₂'ye yönelik transfüzyon eşiği yaklaşımları, transfüzyon kararlarına rehberlik etmek için spesifik Hb eşiklerinin veya hedeflerinin belirlenmesini de içermektedir. Amaç, özellikle bozulmuş doku oksijenizasyonunun organ fonksiyonunu tehlikeye atabileceği durumlarda, dokuların metabolik taleplerini karşılamak için DO₂'yi optimize etmektir. Bu yolla transfüzyon eşikleri, klinik senaryoya ve bireysel hasta faktörlerine göre ayarlanabilir (83,107). DO₂'yi değerlendirmek için klinisyenler çeşitli parametreleri değerlendirmektedir. Bu parametreler, SaO₂, CaO₂, ScvO₂ veya SvO₂, O₂ER, laktat düzeylerini, kalp debisi ve doku perfüzyon belirteçlerini içermektedir (20,113). Bunun yanında termodilüsyon veya doppler gibi ölçüm teknikleri, kalp debisinin değerlendirilmesine izin verir ve transfüzyon kararlarına rehberlik edebilir (130). Santral venöz basınç (CVP) ölçümü sağ atriyumun dolum basıncı hakkında bilgi vererek kalbin ön yükünü yansıtır. Bu, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesine ve sıvı resüsitasyonu veya transfüzyon ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olabilmektedir (131). Laktat, anaerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak üretilir ve doku hipoksisinin dolaylı bir belirteci olarak hizmet eder. Yüksek laktat seviyeleri, yetersiz DO₂'yi gösterir ve belirli klinik senaryolarda transfüzyon kararlarına rehberlik edebilir (132).

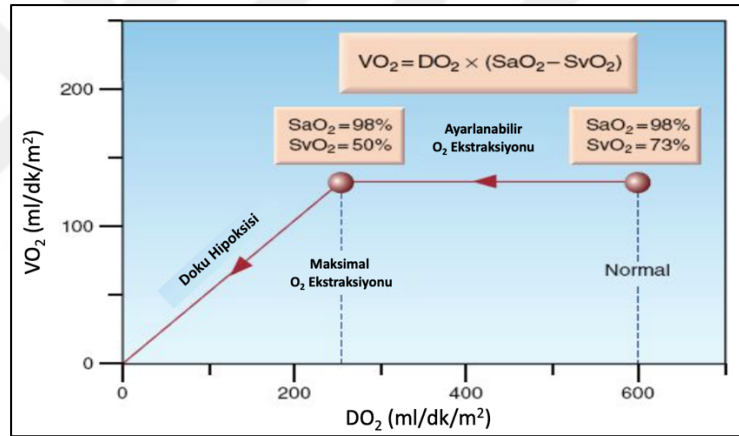
Makrohemodinamik optimizasyon stratejileri, kalp fonksiyonunu ve sistemik perfüzyonu optimize ederek DO_2 'yi iyileştirmeyi amaçlar. Bu stratejiler, sıvı resüsitasyonu, inotropik destek ve vazopresör tedavisi gibi müdahaleleri içerebilir. Hemodinamik parametrelerde iyileşme sağlayan bu müdahaleler DO_2 'yi artırabilir ve eritrosit transfüzyonu ihtiyacını potansiyel olarak azaltabilir (101,126). Ancak son yıllarda, artan kanıtlar, tüm organların aynı Hb düzeyinde O_2 kaynağındaki bir azalmadan benzer şekilde etkilenmediğini göstermektedir. Organa özgü anemi toleransı fenomeni klinik uygulamada gerçekten bir rol oynarsa, bu, sistemik transfüzyon tetikleyicileri kavramını bir kez daha sorgulayacaktır. Anemi toleransı en düşük olan organa O_2 tedarikinin bozulduğunu yansıtan bir transfüzyon tetikleyicisi için özel dokularda bölgesel perfüzyonu optimize etmek için çeşitli monitörizasyon teknikleri gerekebilir. Serebral doku oksijenizasyonunu değerlendirmek ve müdahaleleri yönlendirmek için yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS) gibi tekniklerin kullanılması ile bölgesel oksijenizasyon hakkında bilgi sahibi olunabilir (6,83,113).

Bu değerler yalnızca sistemik belirteçlerdir ve günlük klinik uygulamada kullanımları kısıtlıdır. Her şeyden önce, farklı organların anemi toleransının değişebileceği ve vasküler stenoz, sepsis, β -blokerlerin uygulanması gibi çeşitli faktörlerden kolayca etkilenebilecekleri açıktır. Ayrıca DO_2 'nin artık VO_2 'yi karşılamadığı ve dinlenme koşullarında bile doku hipoksisine neden olan bir alt sınır olan kritik DO_2 değeri bilinmektedir. Klinik uygulamada ise kritik DO_2 alt sınırına nadiren tek başına anemi ile ulaşılır. Tipik klinik senaryoların çoğunda, hipoksemi olsun veya olmasın anemi ve hipovolemi kombinasyonu genellikle DO_2 'yi azaltmaktadır. Hastalara, DO_2 'nin bu belirtilen kritik sınırının çok üzerinde kalmasını sağlayan bir değer olan $Hb \geq 7$ g/dl'de transfüzyon yapılması ile eritrositler aneminin fizyolojik sınırlarında değil, açıkça bu eşiğin oldukça üzerinde transfüze edilmektedir. Bu açıdan Hb temelli transfüzyon eşikleri tek başına fizyolojik DO_2 limitleriyle açıklanamaz, daha çok bir güvenlik ihtiyacının sonucudur (112,114). Ancak fizyolojik açıdan DO_2 , transfüzyonun optimal zaman noktasını belirtmek için yararlı bir parametre gibi görünmektedir. Hb azalırsa ve DO_2 belirli bir eşiğin altına düşerse, doku hipoksisini önlemek için eritrosit transfüzyonu makul görünmektedir. Bununla birlikte dokulara iletilen O_2 'nin tamamı normal koşullar altında

kullanılmamaktadır. Çok düşük DO_2 seviyelerinde bile SvO_2 nadiren %40'ın altına düşecek şekilde sınırlıdır. Bu, doku oksijenizasyonunun tehlikede olduğu durumlarda bile, O_2 'nin sadece %60'ının doku oksijenizasyonu için kullanılabileceğini göstermektedir. Bu, Hb'deki bir artışın mutlaka daha yüksek miktarda kullanılabilir O_2 'ye dönüşmediği ve Hb, SaO_2 , PaO_2 ve kardiyak debinin birbirine bağımlı olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle birindeki artış diğerinin azalmasına neden olarak DO_2 'yi değiştirmeden bırakabilir. Hb'deki bir artış, kan viskozitesinin yükselmesine ve dolayısıyla kardiyak debinin azalmasına neden olurken, benzer şekilde yüksek PaO_2 değerleri, 20-hidroksieikosatetraenoik asit oluşumunu indükler ve yanıt olarak art yükü artıran ve CaO_2 'deki artışa rağmen DO_2 'yi değişmeden bırakan kardiyak debiyi azaltan bir güçlü vazokonstriksiyona aracılık etmektedir. Bu karşılıklı bağımlılıklar dikkate alındığında, DO_2 'nin bir transfüzyon tetikleyicisi olarak kullanılması, herhangi bir potansiyel müdahalenin etkisini yargılamanın zor olması nedeniyle, klinik pratikte zor görünmektedir. Ayrıca, DO_2 'nin klinik pratikte ölçülmesi zordur. Bunun başlıca nedeni, kritik hastalarda bile kardiyak debinin nadiren ölçülmesidir (6,83,113). Ek olarak doku O_2 ihtiyacı belirlenirken altta yatan patofizyoloji ve hastaya özgü koşullar gibi faktörler dikkate alınmalıdır. VO_2 'nin değerlendirilmesi, dokuların metabolik taleplerinin tahmin edilmesinde yardımcı olur. Bu açıdan VO_2 'nin izlenmesi, indirekt kalorimetri yoluyla elde edilebilir veya hasta özelliklerine dayalı denklemler kullanılarak tahmin edilebilir (130). Ancak bu klinik belirtinin altında yatan patofizyolojiyi anlamak esastır. Farklı hastalıklar ve koşullar, değişen VO_2 gereksinimlerine sahip olabilir ve eritrosit transfüzyonu ile ilgili karar verme sürecini etkileyebilir (133).

Eritrosit transfüzyonu kararları bağlamında, DO_2 ve VO_2 arasında uygun bir dengenin sağlanması optimal doku oksijenizasyonunu sürdürmek için çok önemlidir. DO_2/VO_2 dengesini değerlendirmek ve optimize etmek için çeşitli yaklaşımları kullanarak, klinisyenler transfüzyon ihtiyacına ilişkin bilinçli kararlar alabilirler. O_2 ekstraksiyonunun, metabolik belirteçlerin, O_2 açığının, global DO_2 ve VO_2 parametrelerinin ve dinamik yanıtların kapsamlı bir değerlendirmesi, yeterli doku oksijenizasyonunu sürdürmek ve hasta bakımını optimize etmek için özel bir bakış açısı sağlamaktadır (83,114). Uygun belirteçlerle ve monitörizasyon teknikleri ile birlikte bireyselleştirilmiş yaklaşımlar, bu dengenin sağlanmasında ve

iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hastanın metabolik ihtiyaçlarını göz önünde bulundurarak doku oksijenizasyon parametrelerini değerlendirmek ve hasta özelliklerine göre transfüzyon stratejilerini bireyselleştirmek, bilinçli transfüzyon kararları vermede anahtar yaklaşımlardır (101,134). SvO₂ seviyelerinin izlenmesi, DO₂ ve VO₂ arasındaki dengenin değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve transfüzyon kararlarını yönlendirebilir (132). AV-O₂ farkı, CaO₂ ve CcvO₂ arasındaki farkı yansıtır. AV-O₂ farkının izlenmesi, doku O₂ ekstraksiyonu ve kullanımına ilişkin bilgiler sağlayabilir (8). O₂ER ise dokular tarafından kandan ekstrakte edilen O₂ düzeyinin bir ölçüsüdür. DO₂ ve VO₂ arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. O₂ER'nin izlenmesi, doku oksijenizasyonunun yeterliliği hakkında fikir verebilir ve eritrosit transfüzyonu kararına rehberlik edebilir. Yüksek bir O₂ER, artan O₂ ekstraksiyonu ve potansiyel doku hipoksisi riskini gösterebilir (Şekil 4) (23,135).



Şekil 4. O₂ER ve Kritik DO₂ Eşiği (136)

Bu dengenin bozulması ile oluşan O₂ açığı çeşitli klinik senaryolarda ortaya çıkabilir. Şiddetli travma, kanama, sepsis veya majör cerrahiler gibi artan O₂ talebiyle ilişkili koşullar bu duruma yol açabilir. Ek olarak, kalp debisinin azalması veya anemi gibi DO₂'yi azaltan faktörler, O₂ açığının gelişmesine katkıda bulunabilir. O₂ açığının değerlendirilmesi, doku taleplerini karşılamak için DO₂ yeterliliğine ilişkin içgörü sağlamaktadır. Yüksek O₂ açığı belirteçleri, DO₂ ve VO₂ arasında bir dengesizlik olduğunu gösterir. Klinisyene DO₂'yi iyileştirmek ve dengeyi yeniden sağlamak için eritrosit transfüzyonu gibi müdahalelere ihtiyaç olduğunu düşündürür (137,138). DO₂/VO₂ dengesinin değerlendirilmesi ve eritrosit

transfüzyonu kararı her hasta için bu çerçevede bireyselleştirilmelidir. Altta yatan komorbiditeler, başlangıçtaki oksijenizasyon durumu, müdahalelere yanıt ve klinik gidişat gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Doku oksijenizasyon parametrelerindeki değişiklikler veya klinik iyileşme gibi tedaviye yanıtının izlenmesi, devam eden transfüzyon kararlarına rehberlik edebilir ve DO_2/VO_2 dengesini optimize edebilir [9]. Dengenin düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi ve sürekli izleme, transfüzyon kararlarına rehberlik etmek ve hasta sonuçlarını optimize etmek için gereklidir (83,101,114,134).

2.6. Oksijen Sunum ve Tüketim Dengesi Üzerine Denklemler

Uygun monitörizasyon ve hesaplama yöntemleri, DO_2/VO_2 dengesini değerlendirmede ve eritrosit transfüzyonu için karar verme sürecine rehberlik etmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu denklemler kalp debisi, CaO_2 , $CcvO_2$ ve O_2ER gibi değişkenleri hesaba katmaktadır. Bu parametreleri izleyerek, klinisyenler DO_2/VO_2 dengesini değerlendirebilir. Ek olarak bu müdahalelere verilen yanıtı ve transfüzyonunun etkinliğini değerlendirmek için ilgili parametrelerin zaman içinde seri olarak izlenmesi de değerlidir (112,114). Bu açıdan kullanılan CaO_2 , DO_2/VO_2 dengesini değerlendirmede temel bir parametredir ve arteriyel kan tarafından taşınan toplam O_2 miktarını temsil eder (107). CaO_2 'deki bir azalma, doku hipoksisine yol açan doku taleplerini karşılamak için yetersiz DO_2 'ye neden olabilir. Bu açıdan CaO_2 'ye dayalı transfüzyon eşikleri, DO_2 'yi optimize etmek ve yeterli oksijenizasyonu sağlamak için kullanılabilir (30). $CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1.34) + (PaO_2 \times 0.003)$ formülü kullanılarak hesaplanır (96). Hb konsantrasyonundaki değişiklikler, SaO_2 ve PaO_2 dahil olmak üzere çeşitli faktörler CaO_2 'yi etkileyebilir. Bu parametrelerdeki değişiklikler, anemi veya hipoksemi gibi çeşitli klinik durumlardan kaynaklanabilir (139). Bu anlamda DO_2/VO_2 dengesinin kapsamlı değerlendirmesinde, CaO_2 'ye ek olarak, doku hipoksisinin semptomları, O_2ER ve DO_2 gibi parametrelerin entegrasyonu, doku oksijenasyonunun daha doğru anlaşılmasını sağlar (20,113,128,140).

Mikst venöz kandaki O_2 içeriği (CvO_2), VO_2 'yi değerlendirmek için kullanılan önemli bir parametredir ve doku oksijenizasyonunun yeterliliği hakkında

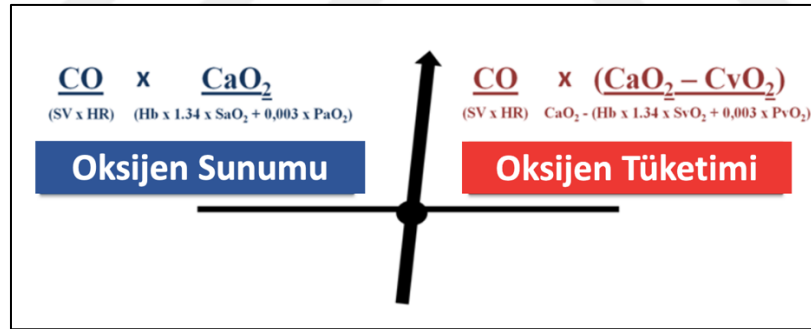
değerli bilgiler sağlamaktadır. Doku ekstraksiyonundan sonra venöz kanda kalan O₂ miktarını temsil ederek, VO₂'ye ilişkin içgörü sağlar ve eritrosit transfüzyonu gibi müdahalelerle ilgili klinik kararlara rehberlik edebilir (20,113). CvO₂'yi CaO₂ ile karşılaştırarak, doku oksijenizasyonunun yeterliliği değerlendirilebilir. Daha düşük bir CvO₂, daha yüksek doku O₂ ekstraksiyonuna ve potansiyel olarak kritik düzeyde DO₂'ye işaret etmektedir (20,113). CvO₂ tipik olarak bir pulmoner arter kateterinden kan örnekleme yoluyla invaziv olarak ölçülen SvO₂ ve Hb konsantrasyonu ile belirlenir. $CvO_2 = (Hb \times SvO_2 \times 1.34) + (PvO_2 \times 0.003)$ formülü kullanılarak hesaplanabilir (20). CvO₂'nin, doku O₂ ekstraksiyonunun genel bir değerlendirmesini temsil ettiğini ve vücuttaki bölgesel farklılıkları yansıtmayabileceğini belirtmek önemlidir. Ek olarak, kalp debisi ve metabolik taleplerdeki değişiklikler gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle, CvO₂ hastanın klinik durumu bağlamında ve diğer ilgili parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır (20,113). Günümüzde yoğun bakım tıbbında pulmoner arter kateterlerin varlığı artık sadece seçilmiş hastalarda kullanılması nedeniyle oldukça kısıtlıdır. Bununla birlikte her YBÜ hastası için neredeyse rutin kullanılan santral venöz kateter (SVK) ile benzer düzeyde bilgi edinme çabaları mevcuttur (141,142). Bu açıdan santral venöz kandaki O₂ içeriği (CcvO₂), santral venöz dolaşım yoluyla sağ atriüma dönen venöz kan tarafından taşınan toplam O₂ miktarını ifade etmektedir. Tipik olarak, genellikle superior vena kava veya sağ atriüma yerleştirilen bir SVK'dan alınan kan numunesi yoluyla invaziv olarak ölçülen ScvO₂ ve Hb konsantrasyonu ile belirlenebilir. $CcvO_2 = (Hb \times ScvO_2 \times 1.34) + (PcvO_2 \times 0.003)$ formülü kullanılarak hesaplanır (20). Daha düşük bir CcvO₂, dokular tarafından daha yüksek O₂ ekstraksiyonuna işaret etmektedir. Ayrıca CcvO₂'deki bir azalma, DO₂'nin bozulduğunu veya VO₂'nin arttığını gösterebilir (143). Bu çerçevede klinisyenler doku O₂ ekstraksiyonunun yeterliliğini değerlendirebilir. Bununla birlikte kritik bakım ortamlarında, sıvı yanıtının ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi müdahalelere rehberlik etmede yardımcı olabilir (144–146).

Arteriyo-venöz O₂ farkı, CaO₂ ve CvO₂ arasındaki farkı yansıtan değerli bir parametredir. Bu açıdan dokular tarafından O₂ ekstraksiyonu hakkında bilgi sağlar ve VO₂'nin bir göstergesi olarak görülmektedir. AV-O₂ farkındaki değişikliklerin izlenmesi, doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve

terapötik müdahalelere rehberlik edebilir. Ek olarak eritrosit transfüzyonu için karar verme sürecine katkıda bulunabilir. Artmış bir AV-O₂ farkı, doku O₂ talebine göre yetersiz DO₂'yi gösterebilen doku O₂ ekstraksiyonunun arttığını göstermektedir. AV-O₂ farkı = CaO₂ - CvO₂ formülü ile hesaplanmaktadır (20). Bununla beraber, AV-O₂ farkını etkileyebilecek faktörleri dikkate almak önemlidir. Anemi, O₂ için Hb afinitesindeki değişiklikler veya şant gibi durumlar AV-O₂ farkını etkileyebilir. Ayrıca doku O₂ ekstraksiyonunun global bir ölçümünü temsil eden bu belirteç bölgesel farklılıklar hakkında bilgi sağlamamaktadır (147–149). Yüksek bir AV-O₂ farkı, sepsis, şok veya doku hipoperfüzyonu gibi durumlarda meydana gelebilecek dokular tarafından artan O₂ ekstraksiyonunu göstermektedir. Bu açıdan AV-O₂ farkı değişikliklerinin izlenmesi, DO₂ yeterliliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. AV-O₂ farkı ayrıca VO₂'nin dolaylı bir ölçüsüdür ve doku metabolik taleplerindeki değişiklikleri yansıtabilir. Bu nedenle AV-O₂ farkının izlenmesi, kritik hastalarda DO₂ ve VO₂ arasındaki dengeyi değerlendirmek için özellikle yararlı olabilir (150). Bununla birlikte AV-O₂ farkındaki değişikliklerin izlenmesi, terapötik müdahalelerin etkililiğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Septik hastalarda, sıvı resüsitasyonu veya vazopressör tedaviyi takiben AV-O₂ farkında bir azalma, gelişmiş doku perfüzyonu ve oksijenizasyon sağlandığını gösterebilir (151).

Dokuya O₂ sunumu ise birim zamanda dokulara sağlanan O₂ miktarını temsil etmektedir. Doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesinde kritik bir parametredir ve O₂ arz-talep dengesi bozulmuş hastaların yönetiminde hayati bir rol oynamaktadır. DO₂'nin monitörizasyonu, doku hipoksisinin erken tanınmasına yardımcı olabilir ve doku oksijenizasyonunu optimize etmek için terapötik müdahalelere rehberlik edebilir. $DO_2 = \text{Kardiyak Debi} \times CaO_2$ formülü kullanılarak hesaplanabilir (152). Doku metabolik taleplerini karşılamak için O₂ kaynağının yeterliliğine ilişkin bir tahmin DO₂ tarafından sağlanır. Azalan DO₂, şok, sepsis veya şiddetli anemi gibi durumlarda ortaya çıkabilen bozulmuş iletimi gösterebilir (132). Bunun yanında DO₂'deki değişiklikler terapötik müdahalelerin etkilerini de yansıtabilir. Sıvı resüsitasyonu veya vazopressör tedavisi gibi kalp debisini iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler, DO₂'nin artması ile sonuçlanabilir. Ayrıca DO₂'deki değişikliklerin izlenmesi, doku oksijenizasyonunu optimize etmede transfüzyon gibi müdahalelerin etkinliğini değerlendirmeye de yardımcı olabilir (153). Önemli bir parametre olmakla

birlikte bazı sınırlamaları vardır. Global O₂ dağıtımını temsil ederek, bölgesel farklılıklar veya dokuya özgü talepler hakkında bilgi sağlamamaktadır. Ek olarak, DO₂ tek başına VO₂ yeterliliğini yansıtmayabilir. Bu nedenle DO₂ ölçümleri, doku O₂ ekstraksiyonu ve doku hipoperfüzyonu belirtileri gibi diğer klinik parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır. Ek olarak DO₂, doku oksijenizasyonunun kapsamlı bir değerlendirmesini elde etmek için hastanın klinik durumu ve diğer hemodinamik parametreler bağlamında yorumlanmalıdır (154). VO₂ ise birim zamanda dokular tarafından tüketilen O₂ miktarını yansıtır. $VO_2 = \text{Kardiyak Debi} \times (CaO_2 - CvO_2)$ olduğunu belirten Fick ilkesi kullanılarak tahmin edilebilir (155). VO₂, doku metabolizmasının değerlendirilmesinde önemli bir parametredir ve dokuların hücresel süreçler için O₂ kullanma yeteneğini yansıtmaktadır. Artmış VO₂, sepsis, ateş veya hipertiroidizm gibi durumlarda görüldüğü gibi artan hücresel talebi gösterebilir. Tersine, azalmış VO₂, hipotermi veya sedasyon gibi durumlarda görüldüğü gibi, metabolik talebin azaldığını gösterebilir. Ayrıca VO₂, O₂ arzı ve talebi arasındaki dengeyi değerlendirmek için DO₂ ile birlikte kullanılabilir (Şekil 5) (20,113).



Şekil 5. DO₂ ve VO₂ Dengesi (156)

Ek olarak VO₂'nin doğru ölçümü klinik ortamlarda zorlayıcı olabilir. CvO₂ veya indirekt kalorimetri ile CO₂ üretimi gibi diğer parametrelerin ölçülmesi yoluyla dolaylı olarak tahmin edilebilir. Bununla beraber VO₂ değerlerinin yorumlanmasında klinik bağlam, yaş, vücut kompozisyonu gibi hasta özellikleri ve ilgilenilen spesifik doku veya organ dikkate alınmalıdır. VO₂ ölçümlerini aynı hastadaki normal referans değerleri veya temel ölçümlerle karşılaştırmak, önemli sapmaların belirlenmesine yardımcı olabilir (83,90).

Oksijen ekstraksiyon oranı ise DO_2 ve VO_2 arasındaki dengenin değerlendirilmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Daha yüksek O_2ER değerleri, artan O_2 talebini veya bozulmuş DO_2 'yi yansıtan, dokular tarafından daha fazla O_2 ekstraksiyonuna işaret etmektedir. Tersine, düşük O_2ER değerleri, muhtemelen azalan metabolik talepler, dokuda işlevsel bozulma veya iyileştirilmiş DO_2 nedeniyle doku O_2 ekstraksiyonunun azaldığını gösterebilir. Bu çerçevede klinisyenler, O_2ER 'yi değerlendirerek doku oksijenizasyonu hakkında fikir edinebilir ve eritrosit transfüzyonu kararlarına rehberlik edebilir (23,135). O_2ER rehberliğinde transfüzyon stratejileri, transfüzyon kararlarını optimize etmede, gereksiz transfüzyonlardan kaçınmada ve hasta sonuçlarını iyileştirmede beklenti yaratsa da bir transfüzyon göstergesi olarak O_2ER 'nin klinik faydasını ve uygulamasını belirlemek için daha fazla araştırma ve klinik doğrulama gerekmektedir (23,135). O_2ER tipik olarak yüzde olarak ifade edilir ve VO_2 ile DO_2 'yi ilişkilendiren Fick ilkesi kullanılarak aşağıdaki formüller ile hesaplanabilir (23).

$$O_2ER = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2 \text{ ya da } O_2ER = VO_2 / DO_2$$

$$O_2ER = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2 \text{ ya da } O_2ER = 1 - SvO_2$$

Normal O_2ER aralığından sapmalar, şok, solunum yetmezliği, sepsis veya doku hipoksisi gibi O_2 kullanımının tehlikede olduğu durumların belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu amaçla O_2ER , doku oksijenizasyonunda iyileştirme için terapötik müdahalelere yanıtı izlemekte kullanılabilir. DO_2 'nin yetersiz olduğu durumlarda, sıvı resüsitasyonu, vazopressörler veya eritrosit transfüzyonu gibi müdahaleler DO_2 'yi artırıp ve O_2ER 'yi azaltabilir (89). O_2 arzı talebin altında kaldığında, dokular daha fazla O_2 ekstrakte eder ve bu da artan O_2ER ile sonuçlanır. Bu dengesizlik anemi, kanama veya kalp debisinde bozulma gibi çeşitli klinik senaryolarda da ortaya çıkabilir. Artan metabolik aktivite veya stres, daha yüksek VO_2 ve artan O_2ER ile sonuçlanabilir. Sepsis, hipermetabolizma veya artmış fiziksel aktivite gibi durumlar VO_2 'yi arttırabilir. Bozulmuş kapiller perfüzyon veya artmış şant gibi mikrodolaşım disfonksiyonu DO_2 'yi etkileyebilir. Değişen mikrosirkülasyon, artmış O_2ER ve doku hipoksisine katkıda bulunabilir. Bu anlamda yüksek O_2ER , dokular tarafından artan O_2 ekstraksiyonunu gösterir ve doku

hipoksisinin erken bir göstergesi olabilir (23,135,157). Bu sayede O₂ER, transfüzyon karar vermede hasta merkezli bir yaklaşım sağlamaktadır. Klinisyenler, yatak başında doku oksijenizasyonunu değerlendirerek, transfüzyon eşiklerini her bir hastanın anlık O₂ER değerine ve klinik durumuna göre uyarlayabilirler. Bu yaklaşım, her hastanın kendine özgü metabolik ihtiyaçları ve özelliklerine göre transfüzyon kararlarının optimize edilmesine yardımcı olmaktadır. O₂ER düzeyi çeşitli faktörlerden etkilendiği için dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. O₂ER'deki değişiklikler kalp debisi, Hb konsantrasyonu veya O₂ taşıma kapasitesindeki değişikliklerden etkilenebilir. Ek olarak, metabolik taleplerdeki değişiklik ile bölgesel kan akışı farklılıklarına bağlı gelişen lokal vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle, diğer klinik parametrelerle birlikte ve hastanın genel klinik durumu bağlamında yorumlanmalıdır (158–163). Bununla birlikte, O₂ER ölçümlerinde, güvenilir ve anlamlı sonuçlar sağlamak için dikkate alınması gereken çeşitli faktörler bulunmaktadır. Arteriyel kan gazı analizinde numune toplama, transport ve analizden kaynaklanan hatalar olabilir. SvO₂ ölçümü, genel doku oksijenasyonu hakkında bilgi sağlar. Tipik olarak invaziv pulmoner arter kateterizasyonu yoluyla veya daha az invaziv olarak SVK'lar kullanılarak ScvO₂ değeri ile tahmin edilir. Ancak, güvenilir SvO₂ ölçümleri elde etmek için kateterin uygun lokalizasyona yerleştirilmesi ve doğru örnekleme kritik öneme sahiptir (134,164).

2.7. Oksijen Sunum ve Tüketim Dengesi Üzerine Monitörizasyon

Non-invaziv monitörizasyon teknikleri, invaziv prosedürlere ihtiyaç duymadan doku oksijenizasyonunu değerlendirmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu teknikler DO₂, VO₂ ve doku perfüzyonu hakkında değerli bilgiler sağlayarak hastanın oksijenizasyon durumunun değerlendirilmesine yardımcı olur. Nabız oksimetresi, NIRS, transkutanöz O₂ ölçümü, kapnografi ve kızılötesi termografi monitörizasyonu gibi teknikler invaziv prosedürlere gerek kalmadan değerli bilgiler sağlamaktadır. Bu teknikler, sürekli izlemeye olanak tanır ve optimal hasta bakımını sağlayarak klinik karar vermeye rehberlik eder. Doku oksijenizasyonunun sürekli monitörizasyonu veya lokalize değerlendirmesinin gerekli olduğu durumlarda özellikle yararlıdır. Bununla birlikte, non-invaziv

tekniklerin değerli bilgiler sağlamasına rağmen, bazı klinik senaryolarda sınırlamaları olabileceğini ve kapsamlı bir değerlendirme için diğer klinik değerlendirmelerle birlikte kullanılmaları gerektiğini belirtmek önemlidir (165).

Nabız oksimetresi, SaO_2 monitörizasyonu için yaygın olarak kullanılan non-invaziv bir tekniktir. Oksijenizasyonun sürekli ve gerçek zamanlı bir değerlendirmesini sağlayarak, oksijenize ve deoksijenize Hb'nin diferansiyel ışık absorpsiyonunu analiz ederek O_2 doygunluğunu, arteriyel kan akışının pulsatil bileşeni ile ölçmektedir. Nabız oksimetreleri genellikle parmak, kulak memesi veya diğer periferik bölgelere yerleştirilir ve farklı fizyolojik koşullara yanıt olarak O_2 doygunluğu değişiklikleri hakkında değerli bilgiler sağlar. Ancak periferik perfüzyonu zayıf olan veya nabız oksimetre okumalarının doğruluğunu etkileyen farklı durumları olan hastalarda hatalı sonuçlar görülebilir. Prob yerleşimine, optimum sinyal kalitesine ve düzenli kalibrasyona dikkat edilmesi hataları en aza indirmeye yardımcı olabilir (166).

Yakın kızılötesi spektroskopisi, yakın kızılötesi spektrumda (700-900 nm) ışık absorpsiyonu ve saçılımı ilkelerine dayalı olarak doku oksijenizasyonu ve hemodinamiyi ölçen non-invaziv bir tekniktir. Eritrositlerde O_2 taşıyan molekül olan Hb, bu aralıkta belirgin absorpsiyon özellikleri sergilemektedir. NIRS, yenidoğan bakımında, nörokritik bakımda ve serebral ve periferik doku oksijenizasyonunu izlemek için cerrahi prosedürler sırasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Beyin, iskelet kasları ve hayati organlar gibi hedef dokulardaki bölgesel O_2 doygunluğunu değerlendirir. Bölgesel doku oksijenizasyonunun gerçek zamanlı izlenmesini sağlar. Serebral hipoksiyi tanımlamaya ve serebral perfüzyonu optimize etmek için müdahalelere rehberlik etmeye yardımcı olur (167). Periferik vasküler hastalığı olan hastalarda periferik perfüzyonun değerlendirilmesine, iskemik durumların saptanmasına ve müdahalelerin yönlendirilmesine yardımcı olur. NIRS'ın aynı zamanda, karaciğer, böbrek ve bağırsaklar gibi bazı organlarda doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesinde umut vaat ettiği gösterilmiştir. Son yıllarda uygulama alanı önemli ölçüde genişlediğinden, transfüzyon belirleyicisi olarak da önerilmektedir [51]. Bir transfüzyon belirleyicisi olarak kullanılmasının mantığı, bölgesel doku O_2 saturasyonundaki (StO_2) ciddi bir düşüşün, DO_2 'de bir bozulma ile

ilişkili olmasıdır. Bu anlamda StO_2 'deki değişiklikler, eritrosit transfüzyonu ihtiyacını yönlendirebilecek O_2 arzı ve talebi arasındaki dengesizlikleri gösterebilir [52]. Bu nedenle bazı kılavuzlar ile fizyolojik transfüzyon eşiğini bireysel olarak belirlemek için olası bir yöntem olarak NIRS kullanımı da önerilmektedir [53]. NIRS kullanımı tipik olarak arteriyel kan gazı analizi, Hb seviyeleri ve hemodinamik monitörizasyon gibi diğer klinik parametrelerle entegredir. Çeşitli monitörizasyon yöntemlerinden alınan bilgileri birleştirerek, DO_2/VO_2 dengesinin kapsamlı bir değerlendirmesi elde edilebilir ve eritrosit transfüzyonu hakkında bilgiye dayalı kararlar alınabilir. Bununla birlikte, kapsamlı bir değerlendirme için sınırlamaları dikkate almak önemlidir. Cilt pigmentasyonu, ödem, hareket artefaktları, dış ışık kaynakları ve prob yerleşimi gibi faktörler ölçümlerin doğruluğunu etkileyebilir. Ek olarak, NIRS, sistemik oksijenizasyon durumu yerine bölgesel doku oksijenizasyonu bilgisi sağlamaktadır. Bu nedenle, NIRS verilerini hastanın klinik durumu bağlamında yorumlamak ve diğer ilgili klinik parametrelerle entegre etmek çok önemlidir (168,169). Başka bir sınırlama, NIRS sinyalinin konumu, muhtemelen elde edilen değerlerin anlamlılığında belirleyici bir rol oynayacaktır. Elde edildiği dokuya (kas, karaciğer, beyin) bağlı olarak, StO_2 'deki değişiklikler aneminin şiddetine bağlı olarak organlar arasında da değişebilmektedir. Bu gözlem, organa özgü anemi toleransının fizyolojik ilkesini yansıtmaktadır (170).

Transkutanöz O_2 ölçümü, derideki parsiyel doku O_2 basıncını ($PtiO_2$) ölçen non-invaziv bir tekniktir. Deri yüzeyine, tipik olarak ön kol veya bacak üzerine, O_2 basıncını sürekli olarak ölçen bir sensör yerleştirmeyi içerir. Doku oksijenizasyonu hakkında bilgi sağlarken, periferik perfüzyon ve yara iyileşmesinin değerlendirilmesine de yardımcı olmaktadır (171). Sürekli doku oksijenizasyonu ölçümleri sağlayarak, doku canlılığını değerlendirmek ve terapötik müdahaleleri yönlendirmek için yara bakım ortamlarında özellikle yararlıdır. Kronik ülser hastalarında, periferik vasküler hastalığın değerlendirilmesi ve yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanımı, cerrahi prosedürler sırasında doku oksijenizasyonunun monitörizasyonu ve periferik perfüzyonun değerlendirilmesi gibi çeşitli alanlarda kullanımı bildirilmiştir (172–174). Kızılötesi termografi monitörizasyonu ise doku perfüzyonu ve oksijenizasyonu hakkında dolaylı bilgi sağlayabilir. Cilt sıcaklığındaki değişiklikler, kan akışındaki ve DO_2 'deki

değişiklikleri gösterebilir. Cilt perfüzyonu hakkında bilgi sağlayarak, zayıf dolaşım veya riskli doku oksijenizasyonu alanlarını belirlenebilir (175). Kapnografi, soluk sonu CO_2 basıncını ölçen non-invaziv bir tekniktir. Dolaylı olarak doku perfüzyonunu yansıtır ve DO_2 yeterliliği hakkında fikir verebilir. Kapnografi, anestezi sırasında ve kritik bakım ortamlarında solunum fonksiyonunu izlemek ve ventilasyon-perfüzyon uyumunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır (176).

Kalp döngüsü sırasında atım hacmi veya nabız basıncındaki dinamik değişiklikleri ifade eden SVV (kalp atım hacmi varyasyonu) ve PPV (nabız basınç varyasyonu) olarak da bilinen parametreler, mekanik ventilasyon veya pozitif basınçlı ventilasyon sırasında atım hacmi veya nabız basıncındaki yüzde değişimi göstermektedir. SVV ve PPV, ventilasyon döngüsü sırasında intratorasik basınçtaki değişikliklerin venöz dönüşü ve kardiyak ön yükü etkilemesi ilkesine dayanır. Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında, inspirasyon, intratorasik basıncın artmasına, venöz dönüşün azalmasına ve atım hacminin azalmasına neden olarak bu değerlerde bir artışa neden olur. Tersine, ekspirasyon, intratorasik basıncı azaltır, venöz dönüşü artırır ve atım hacmini artırarak SVV ve PPV’de bir azalmaya yol açar. Bu değerler inspirasyon sonu ile ekspirasyon sonu arasındaki atım hacmindeki veya kardiyak debideki yüzde değişim olarak ölçülürler (177). Sürekli arter dalga formu analizinden veya özel monitörizasyon cihazları kullanılarak elde edilebilir. Belirli bir eşğin (%13-15) üzerindeki değerleri, genellikle hipovoleminin veya düşük kardiyak debinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca transtorasik veya transözofageal ekokardiyografi, ventrikül boyutlarındaki değişiklikleri doğrudan görselleştirebilir ve solunum döngüsü sırasında sol ventrikül veya aort boyutlarındaki değişikliklere dayalı olarak bu değerleri hesaplayabilir. Atım hacmi veya nabız basıncındaki dinamik değişiklikleri değerlendiren bu belirteçler ile intravasküler hacim durumu ve kardiyovasküler fonksiyon hakkında bilgi sağlanır. Bu amaçla hastalarda sıvı yanıtını değerlendirmek ve sıvı yönetimini optimize etmek için kullanılan dinamik parametrelerdendir. Bu parametrelerdeki değişiklikler, DO_2/VO_2 dengesi üzerinde etkileri olan ön yük ve kalp debisindeki değişiklikleri gösterebilir. Yüksek SVV ve PPV değerleri, DO_2 ’yi optimize etmek için eritrosit transfüzyonu gibi müdahaleleri gerektirecek şekilde yetersiz ön yük veya düşük kalp debisi anlamına gelebilir. Aynı zamanda, kardiyak ön yükü optimize etmek ve O_2 dağıtımını iyileştirmek için hacim

genişletme ihtiyaını da gösterebilir. Bununla beraber belirli sınırlamaları bulunmaktadır. Aritmiler, yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç, mekanik ventilasyon ayarları ve hastaya özel faktörler gibi birçok değişkenden etkilenebilirler. Ek olarak, anormal ventrikül kompliyansı veya kapak hastalıkları olan hastalarda bu veriler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu nedenle beraberinde mutlaka klinik değerlendirme yapılmalı, diğer hemodinamik ve klinik parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır (178,179).

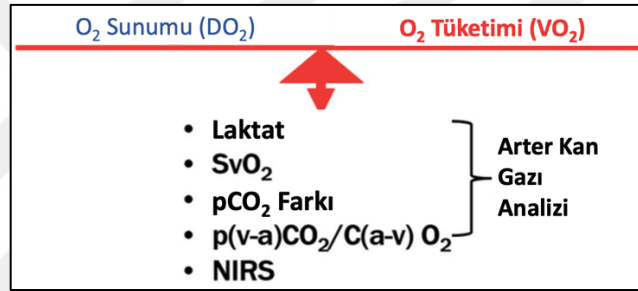
Ayrıca çeşitli invaziv monitörizasyon teknikleri, doku oksijenizasyonu ve perfüzyonu hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Özellikle yoğun bakım ortamlarında ve doku oksijenizasyonunun gerçek zamanlı değerlendirmesinin gerekli olduğu durumlarda faydalıdırlar. İnvaziv monitörizasyon teknikleri, fizyolojik parametrelerin doğrudan ölçümlerini sağlar ve eritrosit transfüzyonuna karar verme bağlamında doku oksijenizasyonunun kapsamlı bir değerlendirmesini sunarlar. Bu teknikler, sürekli izleme ve hassas ölçümlere izin vermek için dolaşım sistemi veya dokulara çeşitli kateterlerin yerleştirilmesini içermektedir. Arteriyel kan gazı analizi, SVK ve pulmoner arter kateterizasyonu, oksijenizasyon parametrelerinin, hemodinamik değişkenlerin ve P_{tiO_2} 'nin doğrudan ölçümlerini bu teknikler arasındadır. Bu teknikler hassas bir izlem sağlarken, DO_2 ve VO_2 'nin değerlendirilmesini kolaylaştırır ve optimum hasta bakımı için transfüzyon stratejileri hakkında bilgi verebilir (113). Arteriyel kan gazı analizi, PaO_2 ve parsiyel alveoler CO_2 basıncı ($PaCO_2$)'yi ve diğer kan gazı parametrelerini  l  mek için yaygın olarak kullanılan invaziv bir tekniktir. Yoğun bakım ortamlarında doku oksijenizasyonunu değerlendirmek ve solunum müdahalelerine rehberlik etmek için yaygın olarak kullanılır. Eritrosit transfüzyonu gereksinimlerinin belirlenmesinde önemli hususlar olan oksijenizasyon durumunun, asit-baz dengesinin ve ventilasyon-perfüzyon eşleşmesinin değerlendirilmesine yardımcı olur (180).

Santral venöz kateterizasyon, bir kateterin santral venöz sisteme, tipik olarak internal juguler, subklavian veya femoral vene yerleştirilmesini içermektedir. $ScvO_2$ ve CVP'nin doğrudan  l  lmesine olanak tanır. $ScvO_2$ ise DO_2 ve VO_2 arasındaki dengeyi yansıtarak doku oksijenizasyonu hakkında fikir verir. Ayrıca CVP monitörizasyonu, sıvı durumunun değerlendirilmesine yardımcı olur ve hacim

resüsitasyonuna rehberlik eder. En doğru ScvO₂ değerin izlenmesi için kateterin ucu superior vena kava ile sağ atrial bileşke hizasına yerleştirilmelidir (153). Swan-Ganz kateterizasyonu olarak da bilinen pulmoner arter kateterizasyonu, pulmoner artere kadar ilerletilen bir kateter yerleştirilmesini içerir. Bu teknik, pulmoner arter basıncı, pulmoner arter kama basıncı, kalp debisi ve SvO₂ ölçümlerini içeren kapsamlı hemodinamik izleme sağlar. Pulmoner arter kateterizasyonu, kardiyak fonksiyon ve doku perfüzyonu hakkında kapsamlı bilgi sağlar. Bunun yanında SvO₂, DO₂ ve VO₂ arasındaki dengeyi yansıtır ve doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesine yardımcı olur (181).

Arteriyel laktat düzeyi, DO₂/VO₂ dengesinin ve doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Laktat, DO₂ yetersiz olduğunda anaerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak üretilir. Normal koşullar altında laktat, karaciğer tarafından hızla temizlenir. Bununla birlikte, hipoperfüzyon veya şok gibi yetersiz DO₂ durumlarında, laktat üretimi klirensini aşar ve bu da arteriyel laktat düzeylerinin yükselmesine neden olur. Yüksek kan laktat düzeyleri, doku hipoperfüzyonunu ve anaerobik metabolizmayı gösterir. Artmış O₂ER ile birlikte değerlendirildiğinde bozulmuş doku oksijenizasyonunu düşündürebilir. Ayrıca laktat düzeylerinin seri olarak izlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesine yardımcı olur (182–184). Yüksek arteriyel laktat seviyeleri, sepsis, travma ve kritik hastalık dahil olmak üzere çeşitli durumlarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Laktat düzeylerinin izlenmesi, prognostik bilgi sağlar ve olumsuz sonuç riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olur. Laktat seviyelerindeki azalma eğilimi, gelişmiş doku perfüzyonunu ve müdahalelere yanıtı gösterirken, kalıcı yükselme, devam eden DO₂/VO₂ dengesizliğini gösterebilir (185,186). Yüksek laktat düzeylerinin doku hipoksisi dışındaki karaciğer fonksiyon bozukluğu veya bazı farmakolojik ajanlar gibi faktörlerden etkilenebileceğini belirtmek önemlidir. Ek olarak, laktat klirensi böbrek fonksiyonundan ve altta yatan metabolik koşullardan da etkilenebilir. Klinik bağlamı ve diğer monitörizasyon parametrelerini dikkate alarak laktat ölçümlerinin dikkatli bir şekilde yorumlanması, doğru karar verme için çok önemlidir. Laktatın metabolize edilme ve kan dolaşımından atılma hızı olarak tanımlanan laktat klirensi izlenmesi gereken önemli bir parametredir. Hızlı laktat klirensi, gelişmiş doku perfüzyonunu ve oksijenizasyonu göstermektedir (187,188).

Arteriyel laktat seviyesinin izlenmesi, arteriyel kan gazları, Hb seviyeleri ve kalp debisi ölçümleri gibi diğer ilgili parametrelerle birlikte yapılmalıdır. Laktat ölçümlerini bu parametrelerle entegre etmek, DO_2/VO_2 dengesinin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar ve transfüzyon kararlarına rehberlik etmeye yardımcı olur. Ayrıca arteriyel laktat seviyesi, O_2 açığı kavramı ile yakından ilişkilidir. Şok veya şiddetli hipoksemi gibi O_2 talebinin arzı aştığı koşullarda, anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak laktat üretimi artar. Bu açıdan laktat seviyelerinin izlenmesi, O_2 açığının boyutunun belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, transfüzyon kararlarını yönlendirmek için laktat seviyelerini, Hb konsantrasyonu ve doku hipoperfüzyonunun klinik belirtileri gibi DO_2/VO_2 dengesini gösteren diğer klinik parametrelerle birlikte değerlendirmek önemlidir (Şekil 6) (189,190).



Şekil 6. DO_2/VO_2 Dengesine Yönelik Monitörizasyon Teknikleri (108)

Hemoglobin seviyelerinin izlenmesi, kanın O_2 taşıma kapasitesinin ve dokulara O_2 dağıtım yeteneğinin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Hb O_2 akciğerlerden dokulara taşır ve konsantrasyonu doğrudan kanın O_2 taşıma kapasitesini etkiler. Düşük Hb seviyeleri, DO_2 'yi optimize etmek için eritrosit transfüzyonunu gerektiren anemi veya azalmış O_2 taşıma kapasitesini gösterebilir (191). Bu nedenle Hb seviyelerinin izlenmesi, eritrosit transfüzyonu bağlamında klinik karar vermeye rehberlik edilmesinde güncel transfüzyon tıbbındaki en önemli bileşendir (6,30,107). Seri izleme ve klinik değerlendirmeye entegrasyon, transfüzyon eşiklerinin belirlenmesine ve transfüzyon müdahalelerine yanıtın değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Eritrosit transfüzyon kararlarına rehberlik etmek için Hb düzeyleri için çeşitli eşikler belirlenmiştir. Bu eşikler genellikle klinik kılavuzlara, hasta özelliklerine ve komorbiditelerin varlığına dayanmaktadır. Hb seviyelerinin izlenmesi, bir hastanın belirlenen eşiklere dayalı olarak transfüzyon

kriterlerini karşılayıp karşılamadığını değerlendirmeye olanak tanır. Bununla beraber Hb seviyesi izleme, semptomlar, doku hipoksisi belirtileri ve genel hasta durumu dahil olmak üzere kapsamlı bir klinik değerlendirme ile entegre edilmelidir. Hb düzeylerinin yanı sıra yaş, komorbiditeler ve kardiyovasküler durum gibi bireysel hasta faktörleri de dikkate alınmalıdır. Klinik değerlendirmeye entegre etmek, transfüzyon ihtiyacını değerlendirmek için bütüncül bir yaklaşım sağlamaktadır. Ayrıca mevcut Hb düzeylerini yorumlarken yaş, rakım, sigara içme ve eşlik eden hastalıklar gibi O₂ taşıma kapasitesini etkileyebilecek faktörleri dikkate almak önemlidir. Ek olarak, klinik karar vermeye rehberlik etmesi için Hb düzeylerinin yanı sıra doku hipoksisinin klinik belirti ve semptomları da dikkate alınmalıdır (140,192). Hb düzeylerinin her zaman DO₂ ve doku oksijenizasyonuna ilişkin tam resmi yansıtmayabileceğini dikkate almak önemlidir. O₂-Hb disosiasyon eğrisi kaymaları, O₂ afinitesindeki değişiklikler ve kan akışındaki bölgesel farklılıklar gibi faktörler, normal veya normale yakın Hb seviyelerine rağmen doku oksijenizasyonunu etkileyebilir. Bu nedenle, Hb düzeyi takibi, transfüzyon kararlarını doğru bir şekilde yönlendirmek için diğer klinik parametrelerle birlikte yorumlanmalıdır (12,193,194).

Parsiyel doku O₂ basıncı monitörizasyonu, problemlerin doğrudan iskelet kasları veya vital organlar gibi önemli dokulara yerleştirilmesini içerir. Bu teknik, beyin, kaslar veya cilt gibi belirli alanlarda doku oksijenizasyonunun lokalize ve gerçek zamanlı ölçümlerini sağlar. Bunun yanında intravasküler O₂ doygunluğunun izlenmesi için özel kateterlerin veya problemlerin doğrudan intravasküler yerleştirilmesini de içerir. PtiO₂, bölgesel veya organa özgü ölçümlerini sağlayarak, doku oksijenizasyonunun hedefe yönelik olarak değerlendirilmesine olanak tanır. İntravasküler monitörizasyon, kalp cerrahisi, majör vasküler cerrahi ve kritik bakım ortamlarında yaygın olarak kullanılır. PtiO₂, DO₂, VO₂ ve müdahalelere yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olarak transfüzyon kararının verilmesine yardımcı olur (165).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı YBÜ’de, prospektif, gözlemsel olarak, 1 Nisan 2023 – 1 Kasım 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü prospektif kohort çalışmaları için iyi hekimlik uygulamaları kapsamında oluşturulmuş olan STROBE (195) kriterlerini takip ederek oluşturulmuştur (EK 1). Etik komite onayı İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu’ndan alınmıştır (Tarih:23.02.2023 Karar numarası:2023-GOKAE-0103) (EK 2). Çalışmaya dahil edilmiş her hastanın birinci derece yakınından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır (EK 3). Prospektif gözlemsel çalışma protokolü ile clinicaltrials.gov başvurusu yapılmış olup NCT05798130 protokol numarası edinilmiştir (EK 4). Ayrıca bilimsel şeffaflık amacıyla çalışma verilerinin analizine başlanmadan önce oluşturulmuş çalışma protokolü ‘Web of Science’ indeksli bir dergide yayınlanmıştır (EK 5) (196).

Yoğun bakım ünitesinde en az 24 saattir takip edilen, 18 yaş ve üstünde, SVK’sı bulunan ve yoğun bakım eritrosit transfüzyon protokolü (EK 6) kapsamında yoğun bakım hekimleri tarafından transfüzyon kararı alınan hastalar üzerinde bu prospektif, gözlemsel çalışma gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki kriterleri sağlayan hastalar ise çalışmadan dışlanmıştır: (1) hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar; (2) akut kanaması olan hastalar; (3) hemorajik şok hastaları; (4) travmatik beyin hasarı olan hastalar; (5) akut miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği olan hastalar; ve (6) gebe hastalar.

Araştırma personeli YBÜ’de aktif olarak çalışmayan klinisyenlerden oluşturulmuştur. Araştırmacılar tarafından yoğun bakıma yapılan günlük vizitler ile yoğun bakım ekibi tarafından transfüzyon protokolüne uygun eritrosit transfüzyon kararı alınan potansiyel adaylar değerlendirilmiştir. Oluşturulan olgu rapor formları (EK 7) çalışma ekibi tarafından çalışmaya dahil edilen her hasta için günlük olarak doldurulmuştur. Çalışmaya dahil edilmeden önce her hastanın birinci derece yakını hastaneye davet edilerek çalışma ekibi tarafından bilgilendirilmiş gönüllü onamları

alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen her hasta transfüzyon sonrası 90 güne kadar takip edilmiştir. Araştırma personeli, klinik gözlem ve tedavi kararları açısından yoğun bakım personeline ayrıştırılmış olup bu yolla potansiyel taraf tutmanın önüne geçilmeye çalışılmıştır.

3.2. Çalışma Prosedürleri

3.2.1. Transfüzyon Uygulaması

Eritrosit transfüzyon uygulama kararı hastadan sorumlu yoğun bakım hekimi tarafından yerel yoğun bakım transfüzyon politikasına göre verilmiştir (EK 6). Kan transfüzyonu, hasta güvenliği açısından dört saati aşmayan sürelerde sağlanmıştır. Transfüzyonun ilk 15 dakikasında daha yavaş infüzyon hızı ile işlem sürdürülmüş, 15.dakikada hasta klinik vital fonksiyonları açısından stabil seyrederse her 30 dakikada bir hasta değerlendirilecek şekilde transfüzyona devam edilmiştir. Transfüzyon için 16 veya 18 gauge periferik damar yolları kullanılmıştır. Ayrıca kan ürünleri 170 mikronluk filtreler kullanılarak infüze edilmiştir. Hastada hipotermi oluşumunu engellemek için yatak başı cihazlarla kan ürünü 38 dereceyi geçmeyecek şekilde ısıtılmıştır. Transfüzyon uygulanan damar yolundan sadece %0.9'luk kristaloid mayi kullanılması tercih edilmiştir. Çalışmada, mannitol-adenin-sodyum dihidrojen fosfat çözeltisinde saklanmadan önce filtrasyon yoluyla lökosit azaltımına tabi tutulmuş olan eritrosit süspansiyonları kullanılmıştır. Maksimum depolama süresi, ortalama 2–6°C sıcaklıkta 35 gün olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmamızda eritrosit transfüzyonu, bir ünitenin yaklaşık 250 ml uygulanması olarak tanımlanmıştır. YBÜ yatışı sırasında birden fazla dönemde eritrosit transfüzyonu alan hastalar, çalışmaya sadece bir kez dahil edilmiştir.

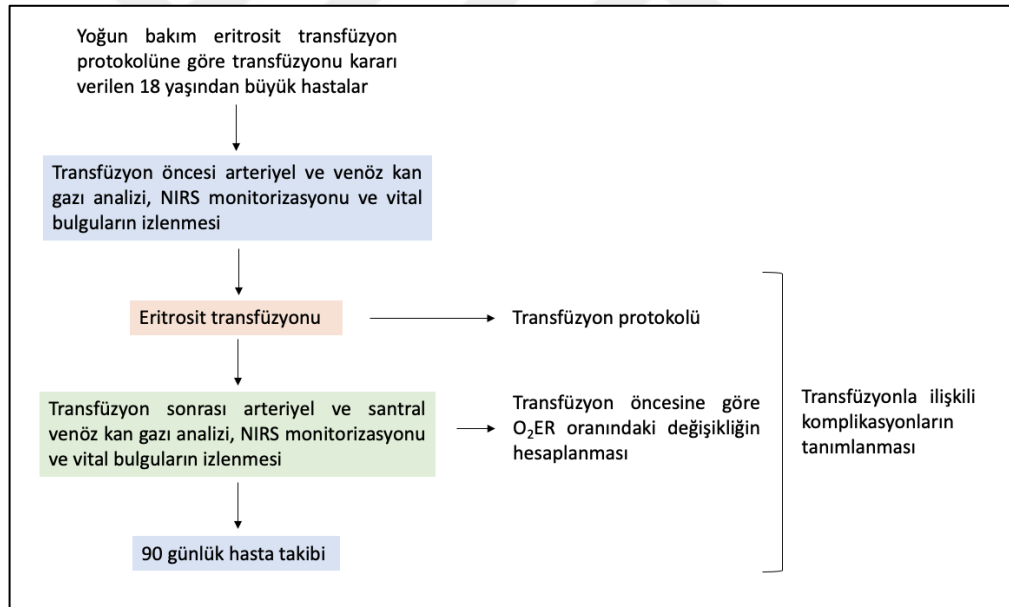
3.2.2. Biyobelirteç Ölçümleri

Arteriyel ve santral venöz kan gazı analizleri ABL800 Flex blood gas analyzer cihazı (Radiometer Medical ApS, Denmark) ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalarda kan gazı analizleri iki zaman noktasında gerçekleştirilmiştir. İlki eritrosit transfüzyonuna başlanmadan hemen önce, ikinci analiz ise eritrosit transfüzyonu tamamlandıktan sonraki 15.dakikada gerçekleştirilmiştir. Ayrıca hastaların

biyokimya analizleri AU5800 Series Clinical Chemistry Analyzers (Beckman Coulter, USA) ile ve hemogram analizleri ise Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Japan) cihazları ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.3. Hasta takibi ve Çalışma Protokolü

Çalışma prosedürlerine uygun şekilde monitörize edilen hastalardan, transfüzyon öncesinde ve transfüzyon tamamlandıktan sonra 15.dakikada alınan arteriyel ve santral venöz kan gazları ile O₂ER ve diğer oksijenizasyon parametrelerindeki değişim hesaplanmıştır. Ek olarak doku oksijenizasyonunu göstermesi açısından serebral NIRS monitorizasyonu ile transfüzyon öncesi bazal değerlere göre 15.dakikada gözlenen değişim de araştırılmıştır. Ayrıca tüm hastalar transfüzyon sonrası 90 güne kadar ilişkili komplikasyonlar ve klinik hasta sonuçları açısından takip edilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Çalışma Protokolü

Literatürdeki benzer çalışma sonuçlarına göre, O₂ER için eşik değer %30 olarak kabul edilmiştir (20,23). Hasta takibi tamamlandıktan sonra, transfüzyon öncesi O₂ER eşik değerlerine göre hastalar uygun iki gruptan birine atanmıştır. O₂ER≤%30 grubunda 36 hasta ve O₂ER>%30 grubunda 41 hasta olarak iki ayrı grupta incelenen hastaların 90 günlük takibinin tamamlanmasından sonra tüm klinik

veriler analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip ve tedavi kararları, hastanın risk faktörü, kliniği ve güncel yoğun bakım kılavuzları dikkate alınarak yoğun bakım ekibinin takdirinde olmuştur. Uygun risk ve komplikasyon yönetimi yoğun bakım ekibi ve gerekli branşlar tarafından multidisipliner olarak gerçekleştirilmiştir. Komplikasyonlar ve sonuç parametreleri kılavuzlara uygun olarak tanımlanarak, hasta takiplerinde bu tanımlara uygun komplikasyonlar bildirilmiştir (EK 8). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, transfüzyon gerçekleştirildikten sonra YBÜ’de veya hastanede kaldıkları süre boyunca 90 güne kadar aşağıdaki olayların meydana gelmesi açısından gözlemciler tarafından izlenmiştir: (1) akut akciğer hasarı; (2) akut böbrek yetmezliği; (3) enfeksiyonlar; (4) akut miyokard infarktüsü; (5) deliryum; (6) tromboembolik olaylar; (7) inme; ve (8) ölüm.

3.3. İncelenen Parametreler ve Sonuç parametreleri

1. Eritrosit transfüzyonundan önceki değişkenler: (a) yaş; (b) cinsiyet; (c) vücut kitle indeksi; (d) komorbiditeler: hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, geçmişte veya halen sigara içmek, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, inme öyküsü, malignite; (e) YBÜ’ye yatış nedeni: sepsis, solunum yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, travma, serebrovasküler olaylar, postoperatif hastaneye yatış; (f) transfüzyondan önce YBÜ’de kalış gün sayısı; (g) transfüzyondan önceki vazopressöre bağımlı gün sayısı; (h) ventilasyon durumu; (i) transfüzyondan önceki mekanik ventilatör bağımlı gün sayısı; (j) arteriyel ve venöz kan gazından Hb, pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, baz açığı, HCO₃⁻, laktat değerleri, PcvO₂, parsiyel santral venöz CO₂ basıncı (PcvCO₂), ScvO₂; (k) sağ ve sol serebral NIRS değerleri; (l) kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı; (m) vazoaaktif inotropik skor (VIS); (n) CVP; (o) fraksiyone inspiratuar O₂ (FiO₂); ve (p) SAPS-II, APACHE-II, SOFA skorları; (r) hemogram sonucundan Hb, hematokrit, MCV, MPV, RDW, trombosit değerleri; (s) INR ve aPTT değerleri; (t) kan üre azotu (BUN), kreatinin, total bilirubin değerleri; (u) CaO₂, CcvO₂, AV-O₂ farkı, O₂ER, parsiyel veno-arteriyel CO₂ basınç (P(VA) CO₂) farkı ve PaO₂/FiO₂ değerleri.

2. Eritrosit transfüzyonundan sonraki değişkenler: (a) kullanılan eritrosit süspansiyonu miktarı; (b) arteriyel ve venöz kan gazından Hb, pH, PaO₂, PaCO₂,

SaO₂, baz açığı, HCO₃⁻, laktat değerleri, PcvO₂, PcvCO₂, ScvO₂; (c) sağ ve sol serebral NIRS değerleri; (d) kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı; (e) VIS; (f) transfüzyondan sonra YBÜ’de kalış gün sayısı; (g) transfüzyondan sonraki vazopressör bağımlı gün sayısı; (h) transfüzyondan sonra mekanik ventilatör bağımlı günlerin sayısı; (I) CVP; (j) FiO₂; (k) SOFA 5. gün skoru; (l) ilk 5 gün için Hb ve hematokrit değerleri; (m) CaO₂, CcvO₂, AV-O₂ farkı, O₂ER, P(VA) CO₂ farkı, PaO₂/FiO₂ değerleri; (n) transfüzyondan sonra hastada meydana gelen komplikasyonların varlığı: akut akciğer hasarı, akut böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar, akut miyokard infarktüsü ve deliryum.

Birincil sonuç, transfüzyondan önce ve transfüzyondan 15 dakika sonra hastaların O₂ER’indeki yüzde değişim miktarıdır. Sekonder sonuçlar ise hastaların eritrosit transfüzyonu öncesi ve sonrası 15. dakikada ScvO₂, AV-O₂ farkı, P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkı ve serebral NIRS değerlerindeki yüzde değişimdir. Ayrıca akut akciğer hasarı, akut böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, tromboembolik olaylar gibi komplikasyon görülme sıklıkları yanı sıra yoğun bakım ve hastanede kalış gün sayıları, mekanik ventilatör ve vazopressör bağımsız gün sayısı ile 7, 28 ve 90 günlük mortalite oranlarının değerlendirilmesidir.

3.5. Veri toplanması ve yönetimi

Hastanenin elektronik klinik kayıt sisteminden ve klinik yatak başı değerlendirmesinden (kabul, yoğun bakım değerlendirmesi, servise taburculuk ve hastaneden taburculuk) verileri kaydedilmiştir. Eritrosit transfüzyonu sonrası hastalar 90 güne kadar takip edilerek klinik verileri toplanmıştır. Tüm verilerin kalitesini ve bütünlüğünü korumak için, güvenli bir çevrimiçi veritabanında (project-redcap.org) her hasta için protokol için gerekli tüm bilgileri toplayacak bir elektronik olgu rapor formu doldurulmuştur. Çalışmanın tamamlanmasının ardından, tarafımızca makul nedenlerle talep edilen veriler kamuya açık hale getirilebilir.

3.6. İstatistiksel analiz

Tutarsızlıkları önlemek için tüm değişkenler gözden geçirilmiş ve çalışmadan ayrılmaları açıklamak için bir akış şeması tasarlanmıştır. Sürekli değişkenler

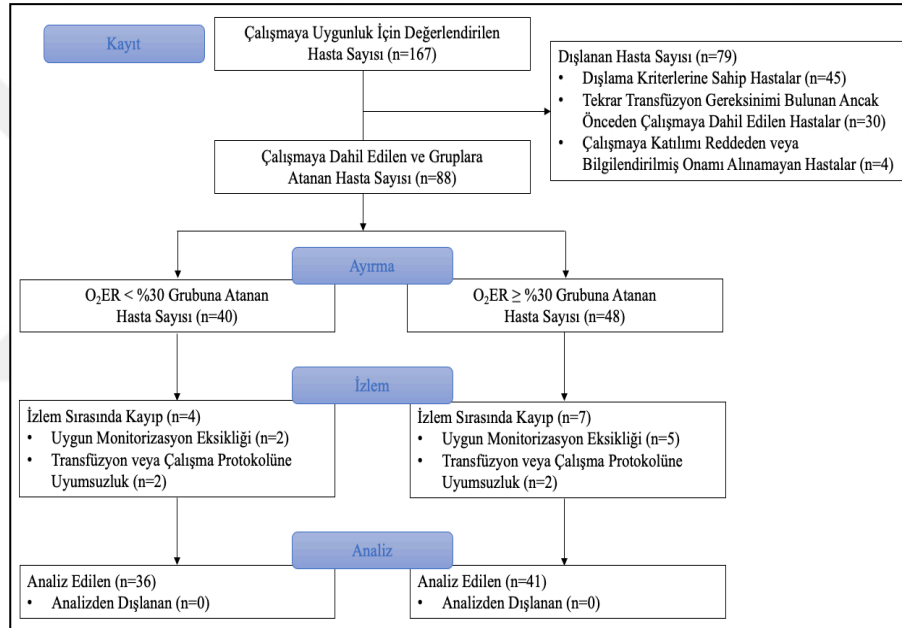
ortalama ve standart sapma veya medyan ve çeyrekler arası aralık olarak, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Tüm analizlerin öncesinde verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için çarpıklık-basıklık testleri, normallik testleri ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Gruplar arasındaki ortalama farkları belirlenirken, normal dağılan değişkenler için bağımsız değişkenler için t-testi veya bağımlı değişkenler için t-testi kullanılmış, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi veya Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkları belirlemek için ki-kare testi veya Fischer kesin testi kullanılmıştır. Tüm maruz kalma faktörleri için olasılık oranı ve %95 güven aralığı (GA) da hesaplanmıştır. İki'den fazla zaman periyodu olan tekrarlanan ölçümler için iki yönlü varyans analizi-ANOVA kullanılarak zaman, gruplar ve ortak etkilerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Post-hoc analizler Bonferonni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bağımsız değişkenlerin mortaliteyi öngörme yetenekleri için ROC (Alıcı İşletim Karakteristiği) analizi gerçekleştirilmiştir. Bağımsız değişkenlerin mortalite üzerindeki etkisi tek değişkenli COX regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucu anlamlı gözlenen değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine tabi tutulmuştur. Tek değişkenli analiz sonucu tüm değişkenler için ayarlanmamış odds oranları, çok değişkenli analiz sonucu ise tüm değişkenler için ayarlanmış odds oranları ve %95 GA'ları verilmiştir. Kaplan-Meier sağkalım eğrileri, her iki grupta da O₂ER'ye göre 90 gün boyunca mortalite gelişimine göre analiz edilmiştir. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.6.1. Güç analizi

Çalışmanın birincil amacı, eritrosit transfüzyonu ile O₂ER oranındaki değişimin yüzdesini belirlemektir. Referans çalışmada (23) hastalar O₂ER<%30 ve O₂ER≥%30 olan iki ayrı grupta incelenmiştir. Transfüzyondan 15 dakika sonra O₂ER'deki değişimler arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Grupların ortalama±standart sapması sırasıyla -5.2±7.8 ve 0.7±5.8 ve p=0,004 idi. Yapılan güç analizinde tip 1 hatanın 0,05 ve çalışmanın gücünün 0.80 olduğu varsayılarak her iki grupta da 29 hastaya ulaşılması yeterli saptanmıştır. %10 kayıp oranının da olduğu varsayılarak 65 hastadan oluşan bir örneklem büyüklüğü çalışma için plânlanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma ile YBÜ’de uygulanan eritrosit transfüzyonlarının doku oksijenizasyonu parametreleri, transfüzyon ilişkili komplikasyonlar ve klinik hasta sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 167 hasta çalışmaya uygunluk için değerlendirilmiş, 79 hasta önceden tanımlanmış dışlama kriterlerine sahip olması nedeni ile hariç tutulmuştur. Toplam 88 hasta çalışmaya dahil edilmiş ancak 11 hasta izlem sırasında kayıp nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak $O_2ER \leq \%30$ grubunda 36 hasta ve $O_2ER > \%30$ grubunda ise 41 hasta olmak üzere iki ayrı grupta 77 hastanın sonuçları çalışma dahilinde değerlendirilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Çalışma Akış Şeması

Hastalar transfüzyon öncesi O_2ER değerlerine göre $O_2ER \leq \%30$ ve $O_2ER > \%30$ olmak üzere iki gruba ayrılarak analiz edilmiştir. Bu hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, SAPS-II skoru, APACHE-II skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastalar için yoğun bakıma başvuru sırasındaki ortalama SOFA puanı 6[5-9] idi. SOFA skorları açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Transfüzyon günü tüm hastaların ortalama SOFA skoru 7[5-10.5] olup, gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Transfüzyon

sonrası 5.Günde ise tüm hastalar için ortalanca SOFA skoru 8[4.5-11] idi ve gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışma popülasyonunun ortalanca yaşı 67[55-77] ve %55.8'i erkek cinsiyettedir. Cinsiyet dağılımı, erkek popülasyonunun $O_2ER \leq \%30$ grubunda (%63.9), $O_2ER > \%30$ grubuna (%48.8) göre daha yüksek olduğunu göstermektedir, ancak bu fark istatistiksel anlamlı saptanmamıştır ($p=0,183$). En sık gözlenen komorbiditeler arasında %55.8 hipertansiyon, %51.9 diyabet ve %49.4 sigara kullanımı yer almaktadır. YBÜ'ye kabul nedenleri arasında en sık sepsis/septik şok (%61.0) ve solunum yetmezliği (%57.1) olarak saptanmıştır. Ek olarak, iki grup arasında komorbidite prevalansı veya yoğun bakıma yatış nedenleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 1. Hasta Demografisi ve Klinik Özellikleri

	Tüm hastalar (n=77)	$O_2ER \leq \%30$ (n=36)	$O_2ER > \%30$ (n=41)	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Yaş	67 [55-77]	66.5 [49-74]	68 [57-78]	3.0	-5.0	10.0	0,441
Cinsiyet (Erkek)	43 (55.8)	23 (63.9)	20 (48.8)				0,183
Vücut Kitle İndeksi	26.7 $\pm$ 4.7	26.4 $\pm$ 4.2	27.0 $\pm$ 5.1	-0.56	-2.71	1.59	0,605
SAPS-II Skoru	48 [36-61.5]	45.5 [35-58]	48 [38-62]	2.0	-6.0	10.0	0,602
APACHE-II Skoru	20 [16.5-23]	18 [13-23.5]	21 [17-23]	2.5	-1.0	5.0	0,120
SOFA Skoru	6 [5-9]	6.5 [4.5-9]	6 [5-9]	0.0	-1.0	2.0	0,853
Transfüzyon Günü SOFA Skoru	7 [5-10.5]	6 [5-9]	8 [6-11]	1.0	0.0	3.0	0,107
Transfüzyon Sonrası 5.Gün SOFA Skoru	8 [4.5-11]	6.5 [4.5-10.5]	8 [5-11]	1.0	-1.0	3.0	0,464
Komorbiditeler							
Hipertansiyon	43 (55.8)	22 (61.1)	21 (51.2)				0,383
Diyabetes Mellitus	40 (51.9)	21 (58.3)	19 (46.3)				0,293
Sigara	38 (49.4)	20 (55.6)	18 (43.9)				0,307
Kardiyovasküler Sistem Hastalığı	27 (35.1)	14 (38.9)	13 (31.7)				0,510
Malignite	25 (32.5)	14 (38.9)	11 (26.8)				0,259
Serebrovasküler Hastalık	25 (32.5)	10 (27.8)	15 (36.6)				0,410
KOAH /Astım	20 (26.0)	11 (30.6)	9 (22.0)				0,390
Kronik Böbrek Yetmezliği	11 (14.3)	4 (11.1)	7 (17.1)				0,456
Karaciğer Yetmezliği	4 (5.2)	1 (2.8)	3 (7.3)				0,618
Yoğun Bakım Ünitesine Başvuru Nedeni							
Sepsis/Septik Şok	47 (61.0)	24 (66.7)	23 (56.1)				0,343
Solunum Yetmezliği	44 (57.1)	22 (61.1)	22 (53.7)				0,510
Travma	22 (28.6)	10 (27.8)	12 (29.3)				0,885
Hipovolemik Şok/Akut Böbrek Yetmezliği	24 (31.2)	9 (25.0)	15 (36.6)				0,273
Serebrovasküler Olay	20 (26.0)	10 (27.8)	10 (24.4)				0,735
Kardiyojenik Şok	17 (22.1)	7 (19.4)	10 (24.4)				0,602

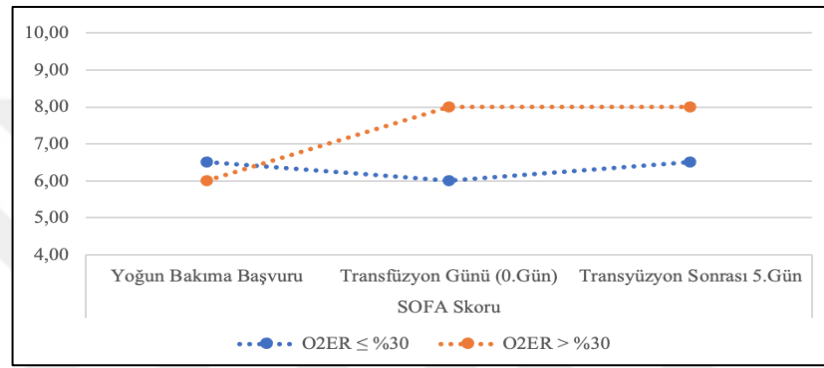
* p-değeri<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler ortalanca [çeyrekler arası aralık] ve kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuştur.

*** Normal dağılımı uymayan değişkenler için gruplar arasında ortalamların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılımı uymayan değişkenlerin analizinde bağımsız değişkenler için t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkları belirlemek için ki-kare testi ya da Fischer'in kesin testi kullanılmıştır.

Çalışma grubu için üç farklı zaman noktasında ölçülen SOFA skorları Şekil 9'da yer almaktadır. Yoğun bakıma başvuru sırasında, çalışmaya dahil edildiği gün ve transfüzyon sonrası 5.gün SOFA skorlarındaki değişimler için gruplar kendi içerisinde analiz edilmiş ve üç ölçüm zamanında da skorlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($O_2ER \leq \%30$ için $p=0,839$ ve $O_2ER > \%30$ için $p=0,359$). Ayrıca üç zaman noktası için de değişimler ayrı olarak analiz edildiğinde sırasıyla $O_2ER \leq \%30$ grubu için p değerleri 0,743 ve 0,264; $O_2ER > \%30$ grubu için ise p değerleri 0,064 ve 0.429 olarak saptanmıştır.



* p-değeri<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki farklı zaman noktası arasındaki değişiminin analizinde eşleştirilmiş t testi ve 3 farklı zaman noktası arasındaki tüm değişimlerin analizinde Friedman testi kullanılmıştır.

Şekil 9. SOFA Skorlarının Değişimi

Tablo 2'de, çalışmaya dahil edilmeden önce ve transfüzyon sonrası klinik veriler sunulmaktadır. Transfüzyondan önce YBÜ'de kalış süresi, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, mekanik ventilasyona bağımlı gün sayısı veya vazopressör bağımlı gün sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Benzer şekilde, çalışma sırasında verilen eritrosit ünitesi miktarında, tekrar transfüzyon ihtiyacı gelişmesinde, ayrıca transfüzyon sonrası YBÜ ve hastanede kalış gün sayısında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Transfüzyon öncesinde YBÜ'de ortalama kalış süresi tüm hastalar için 13[7-23] gün olup, $O_2ER \leq \%30$ grubunun 15.5[6.5-24.5] gün ve $O_2ER > \%30$ grubunun 12[7-23] gün olarak saptanmıştır ($p=0,779$). Hastaların önemli bir kısmının (%84.4) çalışmaya dahil edilmeden önce invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Bu açıdan çalışmaya dahil edilmeden önce mekanik ventilasyon bağımlı gün sayısı ortalama 9[2.5-22] gün olup, $O_2ER \leq \%30$ grubu 13.5[2-24.5] gün ve $O_2ER > \%30$

grubu 9[3-21] gün olarak gözlenmiştir (p=0,641). Ek olarak çalışmaya dahil edilmeden önce vazopressör bağımlı gün sayısı tüm hastalarda ortalanca 2[0-7.5] gün olup, O₂ER grupları arasında vazopressör bağımlı gün sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,799).

Çalışma dahilinde uygulanan eritrosit süspansiyonu sayısı arasında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. O₂ER≤%30 grubundaki hastalarda daha sık tekrar transfüzyon gereksinimi saptanmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemektedir (%44.4'e karşı %34.1 ve p=0,355). Eritrosit transfüzyonu sonrasında iki grup arasında mekanik ventilasyon bağımlı gün sayısı ve vazopressör bağımlı gün sayısı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ek olarak, transfüzyon sonrası yoğun bakımda kalış süresi (16[9.5-27.5] gün ve 21[9-33] gün; p=0,775) ve hastanede kalış süresi (32[22-40.5] gün ve 33[22-44.5] gün; p=0,455) gruplar arasında benzer sonuçlar saptanmıştır. Ayrıca hastaların taburculuk sırasındaki ventilasyon durumları ve mortalite nedenleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Yoğun bakımdan tüm hastaların en çok spontan solunumda taburcu edildikleri saptanmıştır (%36.1 ve %34.1; p=0,712). Tüm hastalar içerisinde mortalite nedeni en sık olarak çoklu organ yetmezliği (%22.1) ve septik şok (%10.4) olarak belirlenmiştir. 7, 28 ve 90 günlük sağkalım açısından değerlendirilen hastalar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Hastaların transfüzyon sonrası 7.günde %5.2'si, 28.günde %33.8'i, ve 90.günde %40.3'ünde ölüm gerçekleşmiştir. Transfüzyon sonrası mortalite ortalanca 14[9-25] günde gerçekleşmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilmeden Önce ve Transfüzyon Sonrası Klinik Veriler

	Tüm hastalar (n=77)	O ₂ ER≤%30 (n=36)	O ₂ ER>%30 (n=41)	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Çalışmaya Dahil Edilmeden Önce Klinik Veriler							
Transfüzyon Öncesi YBÜ'de Kalış Gün Sayısı	13 [7-23]	15.5 [6.5-24.5]	12 [7-23]	-1.0	-6.0	4.0	0.779
İnvaziv Mekanik Ventilasyon Gereksinimi	65 (84.4)	29 (80.6)	36 (87.8)				0.382
Mekanik Ventilatör Bağımlı Gün Sayısı	9 [2.5-22]	13.5 [2-24.5]	9 [3-21]	-1.0	-7.0	3.0	0,641
Vazopressör Bağımlı Gün Sayısı	2 [0-7.5]	2 [0-8]	2 [0-5]	0.0	-2.0	1.0	0,799
Çalışmaya Dahil Edildikten Sonra Klinik Veriler							
Çalışma Dahilinde Verilen Eritrosit Ünitesi	1 [1-2]	1 [1-1.5]	1 [1-2]	0.0	0.0	0.0	0,277

Tekrarlayan Transfüzyon Gereksinimi	30 (39.0)	16 (44.4)	14 (34.1)				0,355
Mekanik Ventilatör Bağımlı Gün Sayısı	11 [6.5-24.5]	10 [6.5-21.5]	13 [7-24]	0.5	-4.0	7.0	0,728
Vazopressör Bağımlı Gün Sayısı	5 [0-13.5]	5 [0-13.5]	7 [0-11]	0.0	-2.0	4.0	0,673
Transfüzyon Sonrası YBÜ'de Kalış Gün Sayısı	17.5 [8-33]	16 [9.5-27.5]	21 [9-33]	1.0	-7.0	12.0	0,775
Transfüzyon Sonrası Hastanede Kalış Gün Sayısı	33 [22-43.2]	32 [22-40.5]	33 [22-44.5]	3.0	-6.0	12.0	0,455
Taburculuk Ventilasyon Durumu							
Spontan Solunum	27 (35.1)	13 (36.1)	14 (34.1)				0,712
Homeventilatör-O ₂ Desteği	10 (13.0)	4 (11.1)	6 (14.6)				
Trakeotomi-Spontan Solunum	5 (6.5)	3 (8.3)	2 (4.9)				
Trakeotomi-O ₂ Desteği	4 (5.2)	3 (8.3)	1 (2.4)				
Mortalite Nedeni ve Zamanı							
Çoklu Organ Yetmezliği	17 (22.1)	6 (16.7)	11 (26.8)				0,287
Septik Şok	8 (10.4)	5 (13.9)	3 (7.3)				
Akut Kalp Yetmezliği	3 (3.9)	0 (0)	3 (7.3)				
ARDS	3 (3.9)	2 (5.6)	1 (2.4)				
7.Gün Mortalite	4 (5.2)	1 (2.8)	3 (7.3)				0,618
28.Gün Mortalite	26 (33.8)	9 (25.0)	17 (41.5)				0,127
90.Gün Mortalite	31 (40.3)	13 (36.1)	18 (43.9)				0,487
Mortalite Günü	14 [9-25]	15 [10-31]	13.5 [9-22]				0,434

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [çeyrekler arası aralık] ve kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuştur.

*** Normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkları belirlemek için ki-kare testi ya da Fischer'in kesin testi kullanılmıştır.

Tablo 3'te, eritrosit transfüzyonu öncesinde hastaların klinik takip parametreleri özet olarak sunulmaktadır. Hb seviyeleri tüm hastalarda ortalama 7.23 ± 0.53 g/dl'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,892$). Benzer şekilde tüm hastalarda arteriyel kan gazı ile değerlendirilen pH seviyesi, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, FiO₂, PaO₂/FiO₂, baz açığı, HCO₃⁻ ve laktat değerleri de gruplar arasında benzer saptanmıştır. Ancak santral venöz kan gazı ile değerlendirilen PcvO₂ ve ScvO₂ değerleri O₂ER≤%30 grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu yüksekliğin gruplar arasında istatistiksel ileri anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır ($p=0,000$). PcvCO₂ değerleri ise gruplar arasında benzer gözlenmiştir. DO₂ ve VO₂ dengesi üzerine değerlendirdiğimiz parametrelerin transfüzyon öncesi değerleri yine Tablo 3'te sunulmuştur. CaO₂ gruplar arasında benzer görülmüştür. Ancak DO₂ ve VO₂'deki potansiyel varyasyonlara işaret eden CcvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER açısından gruplar arasında istatistiksel ileri anlamlı fark saptanmıştır. CcvO₂ değerleri O₂ER≤%30 grubunda daha yüksek gözlenirken, AV-O₂ farkı ve O₂ER değerleri O₂ER>%30 grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca doku oksijenizasyon seviyesini göstermesi açısından transfüzyon öncesi serebral NIRS değerleri O₂ER≤%30 grubu için istatistiksel

anlamlı daha yüksek olarak görülmüştür. Ek olarak yapılan analizde sağ tarafta sola göre daha yüksek serebral NIRS değerleri görülsede, taraflar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($O_2ER \leq \%30$ grubu için $p=0,418$ ve $O_2ER > \%30$ grubu için $p=0,664$). Ek olarak kalp hızı, sistolik arteriyel kan basıncı, diyastolik arteriyel kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı gibi diğer takip parametreleri gruplar arasında benzer olarak gözlenmiştir. VIS, 0[0-1] ve 2[0-4] gibi farklı ortanca değerlerde saptansa da bu farklılık gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır ($p=0,076$). Yine gruplar arasında CVP değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (7[6-8] ve 6[6-8]; $p=0,309$).

Tablo 3. Eritrosit Transfüzyonu Öncesi Klinik Takip Parametreleri

	Tüm hastalar (n=77)	$O_2ER \leq \%30$ (n=36)	$O_2ER > \%30$ (n=41)	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Arteriyel ve Santral Venöz Kan Gazı Değerleri							
Hb	7.23 ± 0.53	7.24 ± 0.50	7.22 ± 0.56	0.01	-0.22	0.26	0,892
pH	7.44 ± 0.05	7.44 ± 0.04	7.44 ± 0.05	0.002	-0.02	0.02	0,855
PaO ₂	118.9 ± 27.4	118.9 ± 24.3	118.9 ± 30.2	-0.04	-12.61	12.52	0,994
PaCO ₂	37.8 ± 7.5	38.8 ± 7.8	36.8 ± 7.2	2.01	-1.42	5.44	0,247
SaO ₂	0.98 [0.97-0.99]	0.98 [0.97-0.98]	0.98 [0.97-0.99]	0.00	0.00	0.01	0,836
PcvO ₂	39.3 ± 6.1	42.8 ± 5.4	36.2 ± 5.0	6.59	4.20	8.97	0,000*
PcvCO ₂	44.3 ± 7.9	45.2 ± 7.7	43.6 ± 8.1	1.53	-2.08	5.16	0,401
SevO ₂	0.67 [0.62-0.72]	0.73 [0.71-0.76]	0.63 [0.60-0.65]	-0.11	-0.13	-0.10	0,000*
FiO ₂	0.40 [0.30-0.50]	0.40 [0.30-0.50]	0.40 [0.30-0.50]	0.0	0.0	0.0	0,837
Baz Açığı	2.1 [-2.5-5.8]	2.35 [0.2-7.35]	1.7 [-2.9-5.3]	-1.50	-3.60	1.20	0,288
HCO ₃ ⁻	26.4 ± 4.4	26.9 ± 4.0	25.9 ± 4.7	1.04	-0.98	3.07	0,308
Laktat	1.4 [0.8-2.0]	1.35 [0.8-1.8]	1.5 [1-2.1]	0.20	-0.10	0.50	0,306
PaO ₂ /FiO ₂	306.4 ± 74.7	309.8 ± 76.6	303.4 ± 73.9	6.34	-27.87	40.56	0,713
Dokuya O₂ Sunumu ve Tüketimi Parametreleri							
CaO ₂	10.18 ± 0.73	10.19 ± 0.69	10.17 ± 0.77	0.02	-0.31	0.35	0,898
CcvO ₂	6.88 ± 0.90	7.54 ± 0.60	6.31 ± 0.72	1.23	0.92	1.53	0,000*
AV-O ₂ Farkı	3.29 ± 0.76	2.64 ± 0.43	3.85 ± 0.47	-1.21	-1.42	-1.00	0,000*
O ₂ ER	0.32 ± 0.07	0.26 ± 0.03	0.38 ± 0.04	-0.11	-0.13	-0.10	0,000*
P(V-A) CO ₂ Farkı	5.70 [3.90-7.40]	5.45 [3.20-7.20]	6.30 [4.50-7.40]	0.60	-0.70	1.90	0,369
P(V-A) CO ₂ Farkı/AV-O ₂ Farkı	1.80 [1.17-2.34]	2.09 [1.26-3.01]	1.44 [1.17-2.00]	-0.47	-0.94	-0.04	0,035*
NIRS (Sağ)	53.8 ± 7.5	56.3 ± 6.8	51.6 ± 7.6	4.70	1.39	8.01	0,006*
NIRS (Sol)	53.5 ± 7.6	55.9 ± 7.7	51.4 ± 6.9	1.68	1.12	7.83	0,010*
Diğer Takip Parametreleri							
Kalp Hızı	87.5 ± 16.5	90.7 ± 13.7	84.7 ± 18.3	5.99	-1.32	13.30	0,107
Sistolik Kan Basıncı	113.3 ± 17.7	115.3 ± 16.3	111.5 ± 18.9	3.85	-4.23	11.93	0,346
Diyastolik Kan Basıncı	60.0 ± 9.2	60.9 ± 10.4	59.2 ± 8.0	1.68	-2.53	5.89	0,430
Ortalama Arter Kan Basıncı	77.8 ± 9.9	79.1 ± 10.7	76.6 ± 9.3	2.48	-2.06	7.02	0,280
VIS	0 [0-4]	0 [0-1]	2 [0-4]	0.0	0.0	2.0	0,076
CVP	6 [6-8]	7 [6-8]	6 [6-8]	0.0	-1.0	0.0	0,309

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma ve normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [çeyrekler arası aralık] sunulmuştur.

*** Normal dağılan değişkenler için gruplar arasında ortalamaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılan değişkenlerin analizinde bağımsız değişkenler için t-testi ve normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 4'te ise transfüzyon sonrası klinik takip parametrelerinin özeti yer almaktadır. Hb seviyeleri tüm hastalarda ortalama 8.63 ± 0.62 g/dl'dir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,645$). Benzer şekilde tüm hastalarda arteriyel kan gazı ile değerlendirilen pH seviyesi, PaO_2 , $PaCO_2$, SO_2 , FiO_2 , PaO_2/FiO_2 , baz açığı, HCO_3^- ve laktat değerleri de gruplar arasında benzer saptanmıştır. Santral venöz kan gazı ile değerlendirilen $PcvCO_2$ ve $PcvO_2$ değerleri gruplar arasında benzer gözlenirken, $ScvO_2$ değerleri $O_2ER \leq \%30$ grubunda istatistiksel anlamlı daha yüksek olarak bulunmuştur. DO_2 ve VO_2 dengesi üzerine değerlendirdiğimiz parametrelerin transfüzyon sonrası değerleri yine Tablo 4'te verilmiştir. CaO_2 , gruplar arasında benzer gözlenmiştir. Ancak $CcvO_2$, $AV-O_2$ farkı ve O_2ER açısından gruplar arasında istatistiksel ileri anlamlı fark saptanmıştır. $CcvO_2$ değerleri $O_2ER \leq \%30$ grubunda daha yüksek gözlenirken, $AV-O_2$ farkı ve O_2ER değerleri ise $O_2ER > \%30$ grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır. Ek olarak doku oksijenizasyon seviyelerini transfüzyon sonrası göstermesi açısından serebral NIRS değerleri de hem sağ hem sol taraf için ayrı ayrı değerlendirilmiş olup her iki tarafta da değerler $O_2ER \leq \%30$ grubu için istatistiksel anlamlı daha yüksek olarak görülmüştür. Sağ ve sol taraf serebral NIRS değerleri arasında ise gruplar içerisinde yapılan analizde taraflar arası değerlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,230$ ve $p=0,185$). Ek olarak kalp hızı, sistolik arteriyel kan basıncı, diyastolik arteriyel kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı gibi diğer takip parametreleri gruplar arasında benzer olarak gözlenmiştir. VIS, 0[0-1] ve 2[0-4] gibi farklı ortanca değerlerde saptansa da bu farklılık gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır ($p=0,060$). Yine gruplar arasında CVP değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (7[6-9] ve 7[6-8]; $p=0,384$).

Dokuya O_2 sunumu, VO_2 ve doku oksijenizasyonunun, transfüzyon öncesi ve sonrasında değerlendirilmesini daha anlaşılır kılmak için CaO_2 , $CcvO_2$, $P(VA) CO_2$ farkı/ $AV-O_2$ farkı ve $AV-O_2$ farkının değişim trendleri, O_2ER 'nin değişimi ve $PcvO_2$ ile $ScvO_2$ değerlerinin değişimine dair görsele Şekil 10'da yer verilmiştir. Ayrıca

serebral NIRS değerlerinin transfüzyon öncesi ve sonrası düzeylerine dair görsel Şekil 11’de yer almaktadır.

Tablo 4. Eritrosit Transfüzyonu Sonrası Klinik Takip Parametreleri

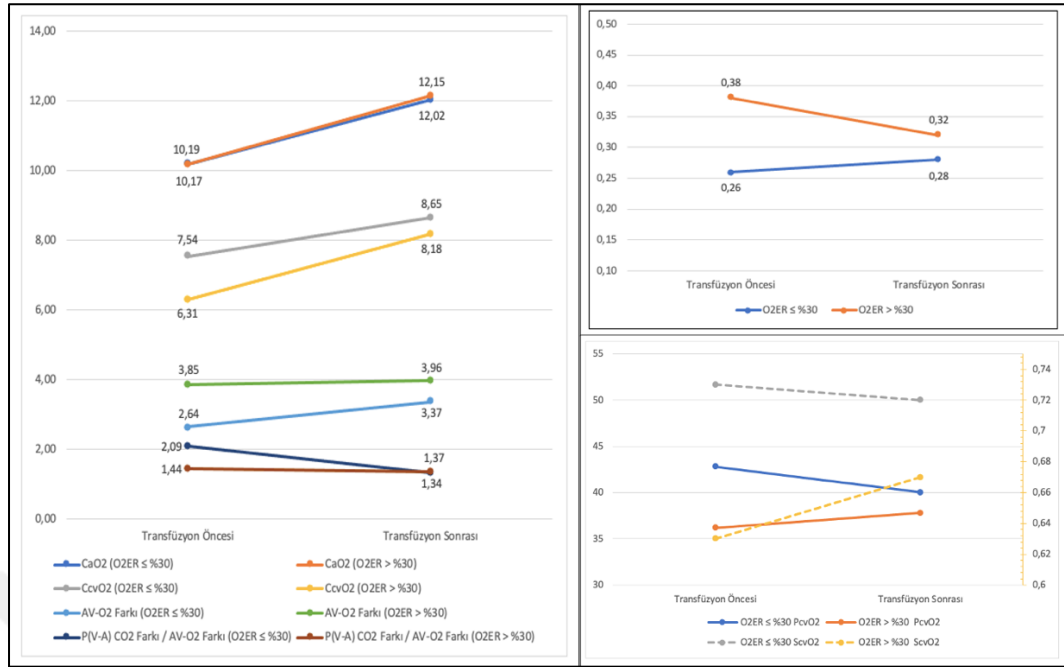
	Tüm hastalar (n=77)	O ₂ ER≤%30 (n=36)	O ₂ ER>%30 (n=41)	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Arteriyel ve Santral Venöz Kan Gazı Değerleri							
Hb	8.63 ± 0.62	8.59 ± 0.65	8.66 ± 0.60	-0.06	-0.35	0.21	0,645
pH	7.44 ± 0.04	7.44 ± 0.04	7.44 ± 0.05	-0.002	-0.02	0.01	0,799
PaO ₂	118.8 ± 24.8	118.0 ± 21.5	119.5 ± 27.7	-1.52	-12.91	9.87	0,791
PaCO ₂	37.8 ± 7.5	38.8 ± 7.6	37.0 ± 7.5	1.76	-1.67	5.21	0,311
SaO ₂	0.98 [0.97-0.99]	0.98 [0.97-0.98]	0.98 [0.97-0.99]	0.0	0.0	0.01	0,132
PcvO ₂	38.8 ± 5.6	40.0 ± 5.9	37.8 ± 5.2	2.21	-0.30	4.74	0,084
PcvCO ₂	43.6 ± 7.5	44.2 ± 6.9	43.1 ± 8.0	1.02	-2.41	4.47	0,555
ScvO ₂	0.70 [0.65-0.73]	0.72 [0.69-0.74]	0.67 [0.64-0.72]	-0.04	-0.06	-0.02	0,001*
FiO ₂	0.40 [0.30-0.50]	0.4 [0.3-0.5]	0.4 [0.3-0.4]	0.0	0.0	0.0	0,803
Baz Açığı	1.80 [-1.75-5.25]	2.25 [-1.25-6.05]	1.8 [-2.0-4.8]	-1.00	-3.50	1.50	0,456
HCO ₃ ⁻	26.0 ± 4.35	26.4 ± 4.0	25.6 ± 4.6	0.78	-1.20	2.77	0,434
Laktat	1.50 [0.95-1.90]	1.35 [0.95-1.70]	1.6 [1-2]	0.20	-0.10	0.50	0,242
PaO ₂ /FiO ₂ Oranı	310.6 ± 82.5	310.7 ± 79.4	310.4 ± 86.1	0.33	-37.46	38.14	0,986
Dokuya O₂ Sunumu ve Tüketimi Parametreleri							
CaO ₂	12.09 ± 0.83	12.02 ± 0.87	12.15 ± 0.80	-0.12	-0.50	0.25	0,523
CevO ₂	8.40 ± 0.94	8.65 ± 0.98	8.18 ± 0.85	0.46	0.04	0.88	0,029*
AV-O ₂ Farkı	3.67 ± 0.73	3.37 ± 0.58	3.96 ± 0.74	-0.59	-0.90	-0.28	0,000*
O ₂ ER	0.30 ± 0.05	0.28 ± 0.05	0.32 ± 0.05	-0.04	-0.06	-0.01	0,001*
P(V-A) CO ₂ Farkı	4.90 [2.70-7.00]	4.00 [2.50-6.85]	5.20 [4.00-7.70]	1.20	-0.40	2.40	0,174
P(V-A) CO ₂ Farkı/AV-O ₂ Farkı	1.37 [0.82-1.96]	1.34 [0.75-1.94]	1.37 [0.84-1.96]	0.04	-0.34	0.47	0,822
NIRS (Sağ)	57.0 ± 7.6	59.2 ± 7.8	55.0 ± 7.0	4.17	0.78	7.56	0,017*
NIRS (Sol)	56.3 ± 7.8	58.5 ± 8.3	54.3 ± 6.8	4.26	0.79	7.73	0,017*
Diğer Takip Parametreleri							
Kalp Hızı	87.2 ± 16.4	89.2 ± 13.3	85.5 ± 18.8	3.63	-3.71	10.99	0,327
Sistolik Kan Basıncı	118.8 ± 15.8	120.5 ± 14.6	117.4 ± 16.9	3.14	-4.09	10.37	0,390
Diastolik Kan Basıncı	64.1 ± 9.1	64.8 ± 9.8	63.5 ± 8.5	1.30	-2.87	5.47	0,536
Ortalama Arter Kan Basıncı	82.3 ± 8.6	83.4 ± 8.7	81.4 ± 8.5	1.98	-1.96	5.92	0,320
VIS	0 [0-4]	0 [0-1]	2 [0-4]	0.0	0.0	2.0	0,060
CVP	7 [6-9]	7 [6-9]	7 [6-8]	0.0	-1.0	0.0	0,384

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

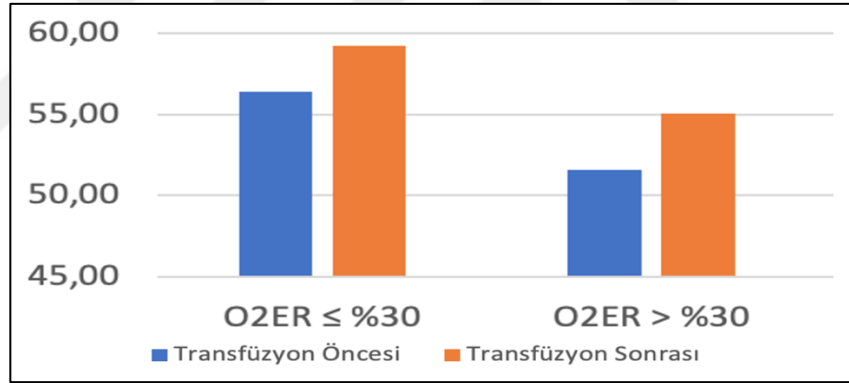
** Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma ve normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [çeyrekler arası aralık] sunulmuştur.

*** Normal dağılan değişkenler için gruplar arasında ortalamaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılan değişkenlerin analizinde bağımsız değişkenler için t-testi ve normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 10. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Oksijenizasyon Parametrelerinin Değişimi



Şekil 11. Transfüzyon ile NIRS Değerlerinde Değişim

Ayrıca Tablo 5 ile iki grup içindeki transfüzyon öncesi ve sonrası değerlerin ayrı olarak kapsamlı bir karşılaştırması amaçlanmıştır. Her iki grupta da transfüzyon öncesine göre transfüzyon sonrası Hb, CaO₂, CcvO₂, NIRS-Sağ ve NIRS-Sol gibi parametrelerde önemli iyileşmeler görülmüştür. Bu iyileşmeler her iki grup açısından da istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Ancak AV-O₂ farkı için transfüzyon sonrası her iki grupta öncesine göre daha yüksek değerler görülse de sadece O₂ER ≤ %30 grubunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Diğer parametrelerden farklı olarak PcvO₂ ve ScvO₂ değerleri açısından O₂ER ≤ %30 grubu transfüzyon öncesine göre transfüzyon sonrası istatistiksel anlamlı düşüş gösterirken,

O₂ER>%30 grubu ise ters olarak transfüzyon sonrası istatistiksel anlamlı daha yüksek değerlerde saptanmıştır.

Tablo 5. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Değerlerin Grup İçi Karşılaştırılması

	O ₂ ER≤%30 (n=36)						O ₂ ER>%30 (n=41)					
	Transfüzyon Öncesi	Transfüzyon Sonrası	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri	Transfüzyon Öncesi	Transfüzyon Sonrası	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Arteriyel ve Santral Venöz Kan Gazı Değerleri												
Hb	7.24 ± 0.50	8.59 ± 0.65	-1.35	-1.51	-1.19	0,000*	7.22 ± 0.56	8.66 ± 0.60	-1.43	-1.63	-1.24	0,000*
pH	7.44 ± 0.04	7.44 ± 0.04	0.004	-0.006	0.016	0,405	7.44 ± 0.05	7.44 ± 0.05	-0.000	-0.009	0.008	0,957
PaO ₂	118.9 ± 24.3	118.0 ± 21.5	0.86	-4.20	5.94	0,730	118.9 ± 30.2	119.5 ± 27.7	-0.60	-5.92	4.71	0,819
PaCO ₂	38.8 ± 7.8	38.8 ± 7.6	0.06	-0.90	1.03	0,894	36.8 ± 7.2	37.0 ± 7.5	-0.18	-1.05	0.69	0,657
SaO ₂	0.98[0.97-0.98]	0.98[0.97-0.98]	0.000	0.000	0.005	0,980	0.98[0.97-0.99]	0.98[0.97-0.99]	0	0	0.005	0,230
PcvO ₂	42.82 ± 5.42	40.03 ± 5.91	2.78	1.38	4.18	0,000*	36.2 ± 5.05	37.8 ± 5.22	-1.58	-3.02	-0.14	0,031*
PcvCO ₂	45.20 ± 7.73	44.20 ± 6.94	0.80	-0.25	1.87	0,132	43.6 ± 8.17	43.1 ± 8.08	0.49	-0.54	1.52	0,345
ScvO ₂	0.73[0.71-0.76]	0.72[0.69-0.74]	-0.02	-0.04	-0.005	0,004*	0.63[0.60-0.65]	0.67[0.64-0.72]	0.05	0.03	0.065	0,000*
FiO ₂	0.40[0.30-0.50]	0.40[0.30-0.50]	0	0	0	0,317	0.40[0.30-0.50]	0.40[0.30-0.40]	0	0	0	0,317
BE	2.35[0.20-7.35]	2.25[-1.25-6.05]	-0.30	-1.00	0.35	0,363	1.70[-2.90-5.30]	1.80[-2.0-4.8]	-0.30	-0.95	0.30	0,285
HCO ₃ ⁻	26.9 ± 4.09	26.4 ± 4.04	0.52	-0.17	1.22	0,138	25.9 ± 4.75	25.6 ± 4.62	0.26	-0.40	0.92	0,433
Laktat	1.35[0.80-1.80]	1.35[0.95-1.70]	-0.05	-0.15	0.10	0,633	1.5[1.00-2.10]	1.60[1.00-2.00]	-0.05	-0.15	0.05	0,288
PaO ₂ /FiO ₂ Oranı	309.8 ± 76.6	310.7 ± 79.4	-0.972	-14.07	12.13	0,881	303.4 ± 11.5	310.4 ± 86.1	-6.97	-19.7	5.8	0,277
Dokuya O₂ Sunumu ve Tüketimi Parametreleri												
CaO ₂	10.19 ± 0.69	12.02 ± 0.87	-1.83	-2.05	-1.61	0,000*	10.17 ± 0.77	12.15 ± 0.80	-1.98	-2.23	-1.72	0,000*
CcvO ₂	7.54 ± 0.60	8.65 ± 0.98	-1.10	-1.38	-0.82	0,000*	6.31 ± 0.72	8.18 ± 0.85	-1.87	-2.19	-1.55	0,000*
AV-O ₂ Farkı	2.64 ± 0.43	3.37 ± 0.58	-0.72	-0.91	-0.53	0,000*	3.85 ± 0.47	3.96 ± 0.74	-0.10	-0.34	0.12	0,349
O ₂ ER	0.26 ± 0.03	0.28 ± 0.05	-0.021	-0.039	-0.004	0,017*	0.38 ± 0.04	0.32 ± 0.05	0.053	0.032	0.073	0,000*
P(V-A) CO ₂ Farkı	5.45[3.20-7.20]	4.00[2.50-6.85]	-0.95	-1.95	-0.10	0,029*	6.30[4.50-7.40]	5.20[4.00-7.70]	-0.50	-1.25	0.10	0,110
P(V-A) CO ₂ Farkı/AV-O ₂ Farkı	2.09[1.26-3.01]	1.34[0.75-1.94]	-0.72	-1.23	-0.33	0,000*	1.44[1.17-2.00]	1.37[0.84-1.96]	-0.18	-0.43	0.02	0,096
NIRS (Sağ)	56.39 ± 6.85	59.25 ± 7.86	-2.86	-4.23	-1.49	0,000*	51.6 ± 7.61	55.07 ± 7.08	-3.39	-4.72	-2.05	0,000*
NIRS (Sol)	55.94 ± 7.78	58.5 ± 8.39	-2.63	-3.68	-1.59	0,000*	51.46 ± 6.99	54.32 ± 6.88	-2.85	-4.05	-1.65	0,000*
Diğer Takip Parametreleri												
Kalp Hızı	90.7 ± 13.7	89.2 ± 13.3	1.52	-0.30	3.36	0,100	84.7 ± 18.3	85.5 ± 18.8	-0.829	-3.31	1.66	0,505
Sistolik Arter Kan Basıncı	115.3 ± 16.3	120.5 ± 14.6	-5.16	-8.20	-2.13	0,001*	111.5 ± 18.9	117.4 ± 16.9	-5.87	-9.10	-2.65	0,001*
Diastolik Arter Kan Basıncı	60.9 ± 10.4	64.8 ± 9.8	-3.91	-6.57	-1.26	0,005*	59.2 ± 8.0	63.5 ± 8.5	-4.29	-6.65	-1.93	0,001*
Ortalama Arter Kan Basıncı	79.1 ± 10.6	83.4 ± 8.7	-4.27	-6.59	-1.95	0,001*	76.6 ± 9.3	81.4 ± 8.5	-4.78	-7.05	-2.50	0,000*
VIS	0 [0-1]	0 [0-1]	0	0	0	0,180	2 [0-4]	2 [0-4]	0	0	0	0,564
CVP	7 [6-8]	7 [6-9]	0.50	0	0.50	0,045*	6 [6-8]	7 [6-8.5]	0.5	0	0.5	0,002*

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

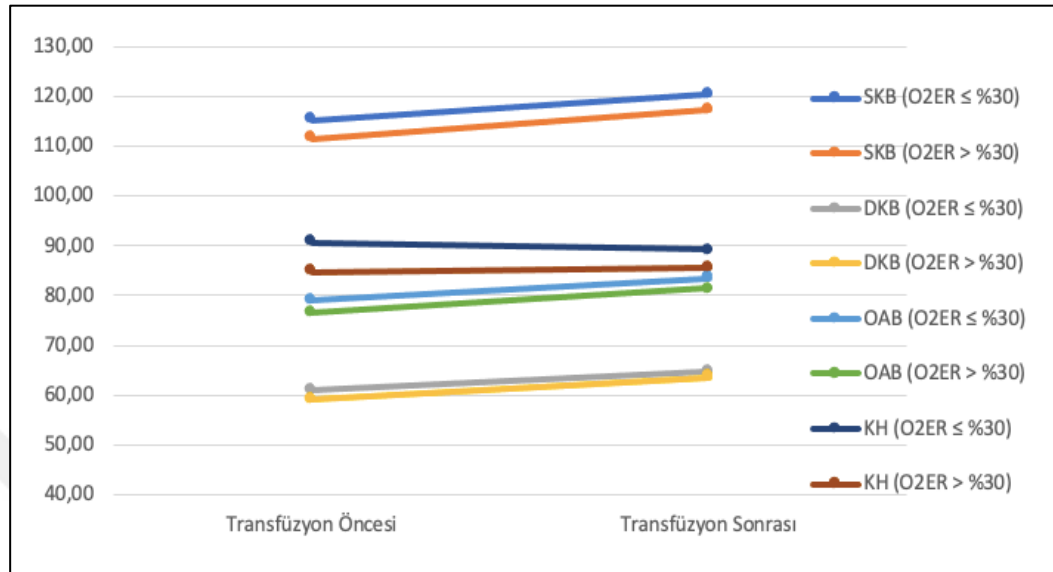
** Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma ve normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur.

*** Normal dağılan değişkenler için gruplar arasında ortalamaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılan değişkenlerin analizinde bağımlı gruplar için t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Wilcoxon ve işaret testleri kullanılmıştır.

Yine her iki grupta da kalp hızı, sistolik arteriyel kan basıncı, diyastolik arteriyel kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı açısından transfüzyon öncesine göre transfüzyon sonrası anlamlı artışlar gözlenmiştir (Şekil 12). Ek olarak CVP

değeri de transfüzyon sonrası her iki grupta daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,045$ ve $p=0,002$).



Şekil 12. Transfüzyon Öncesi ve Sonrası Vital Bulguların Değişimi

Klinik izlem parametrelerinde transfüzyon öncesi değerlerin transfüzyon sonrası değerlere göre değişimlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasına dair veriler Tablo 6'da özet olarak sunulmuştur. O₂ER açısından değerlendirildiğinde transfüzyon öncesi O₂ER≤%30 olan grupta O₂ER artış gösterirken, O₂ER>%30 grubunda ise azalma gözlenmiştir. Her iki grup arasında gözlenen bu farklılık istatistiksel ileri anlamlı bulunmuştur ($p=0,000$). AV-O₂ farkı için ise her iki grupta da transfüzyon öncesi değerlere göre artış gözlenirken O₂ER≤%30 grubundan artış O₂ER>%30 grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. Sağ ve sol taraf serebral NIRS değerleri transfüzyon öncesi değerlerine göre artış gösterse de bu artış düzeyi gruplar arası anlamlı fark oluşturmamıştır. Takip edilen diğer parametreler açısından da kalp hızı, sistolik arter kan basıncı, diyastolik arter kan basıncı, ortalama arter kan basıncı ve laktat klirensinin transfüzyon öncesine göre değişim miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Eritrosit Transfüzyonu Sonrası Klinik Takip Parametrelerindeki Değişimler

	Tüm hastalar (n=77)	O ₂ ER≤%30 (n=36)	O ₂ ER>%30 (n=41)	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Dokuya O₂ Sunumu ve Tüketimi Parametreleri							
O ₂ ER Değişimi	-0.02 [-0.05-0.03]	0.02 [-0.01-0.05]	-0.04 [-0.09--0.02]	-0.07	-0.10	-0.05	0,000*
O ₂ ER Değişimi (%)	-0.07 [-0.17-0.09]	0.08 [-0.05-0.21]	-0.12 [-0.22--0.07]	-0.22	-0.30	-0.15	0,000*
AV-O ₂ Farkı Değişimi	0.42 [-0.00-0.87]	0.68 [0.37-1.11]	0.13 [-0.38-0.62]	-0.59	-0.90	-0.31	0,000*
AV-O ₂ Farkı Değişimi (%)	0.13 [0.00-0.28]	0.26 [0.12-0.44]	0.03 [-0.10-0.18]	-0.25	-0.35	-0.16	0,000*
P(V-A) CO ₂ / AV-O ₂ Farkı Değişimi	-0.34 [-0.96-0.10]	-0.63 [-1.50--0.05]	-0.15 [-0.58-0.24]	0.47	0.06	0.95	0,024*
P(V-A) CO ₂ / AV-O ₂ Farkı Değişimi (%)	-0.17 [-0.49-0.08]	-0.35 [-0.56--0.02]	-0.11 [-0.40-0.15]	0.20	0.03	0.40	0,018*
NIRS Değişim (Sağ)	3.0 [1.0-5.0]	3.0 [0.0-4.0]	2.0 [1.0-5.0]	0.00	-1.00	2.00	0,572
NIRS Değişim (Sağ) (%)	4.55 [1.51-10.00]	4.48 [0.00-7.69]	4.88 [2.04-10.64]	1.44	-1.66	4.59	0,342
NIRS Değişim (Sol)	2.0 [0.5-5.0]	2.0 [1.0-4.5]	2.0 [0.0-5.0]	0.00	-1.00	2.00	0,951
NIRS Değişim (Sol) (%)	4.35 [0.69-8.93]	3.93 [1.47-8.02]	5.00 [0.00-9.52]	0.74	-2.04	3.65	0,540
Diğer Takip Parametreleri							
Kalp Hızı Değişim (%)	0.00 [-5.16-4.76]	0.00 [-5.75-3.07]	0.00 [-3.41-7.14]	2.19	-1.38	5.65	0,242
Sistolik Arter Kan Basıncı Değişim (%)	4.95 [0.00-10.63]	5.00 [2.28-9.30]	4.17 [0.00-10.68]	0.0	-3.33	3.96	0,988
Diastolik Arter Kan Basıncı Değişim (%)	4.84 [0.00-15.99]	3.90 [0.00-15.79]	6.25 [-1.32-15.63]	0.0	-5.15	6.14	0,935
Ortalama Arter Kan Basıncı Değişimi (%)	5.88 [0.00-11.02]	5.31 [2.22-10.90]	7.38 [-0.41-10.87]	0.20	-4.0	4.20	0,923
Laktat Klirensi (%)	0.00 [-0.19-0.13]	0.03 [-0.21-0.15]	0.00 [-0.17-0.11]	-0.02	-0.13	0.11	0,755

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur.

*** Normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 7’de, transfüzyon öncesi ve transfüzyonu takip eden 5 gün boyunca Hb ve hematokrit düzeylerinin takibi, ayrıca hastaların çalışmaya dahil edildikleri gün çeşitli laboratuvar değerleri hakkında detaylı bilgi sağlanmaktadır. Transfüzyon öncesi gruplar benzer Hb değerleri sahip iken, transfüzyon sonrası takip eden beş gün boyunca da Hb ve hematokrit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Ayrıca transfüzyon günü MCV, RDW, MPV, Platelet sayısı, INR ve aPTT değerleri açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark

bulunmamaktadır ($p>0,05$). Yine BUN, kreatinin, total bilirubin ve albümin düzeyleri gruplar arasında benzer saptanmıştır.

Tablo 7. Hemogloblin-Hematokrit Değerleri ve Diğer Laboratuvar Takip Parametreleri

	Tüm hastalar (n=77)	O ₂ ER≤%30 (n=36)	O ₂ ER>%30 (n=41)	Ort. Farkı	Alt GA %95	Üst GA %95	p- değeri
Hb Değeri							
Transfüzyon Öncesi	7.2 ± 0.5	7.24 ± 0.49	7.18 ± 0.54	0.05	-0.18	0.28	0,650
1.Gün	8.6 ± 0.6	8.61 ± 0.67	8.67 ± 0.57	-0.05	-0.34	0.22	0,681
2.Gün	8.5 ± 0.6	8.51 ± 0.65	8.54 ± 0.60	-0.03	-0.32	0.25	0,809
3.Gün	8.4 ± 0.6	8.49 ± 0.64	8.47 ± 0.65	0.02	-0.26	0.32	0,859
4.Gün	8.4 ± 0.6	8.46 ± 0.71	8.43 ± 0.64	0.02	-0.28	0.33	0,862
5.Gün	8.4 ± 0.7	8.45 ± 0.69	8.45 ± 0.72	-0.006	-0.33	0.31	0,970
Hematokrit Değeri							
Transfüzyon Öncesi	22.7 ± 1.6	22.7 ± 1.4	22.7 ± 1.7	0.003	-0.73	0.73	0,992
1.Gün	27.2 ± 1.9	27.1 ± 2.1	27.2 ± 1.7	-0.18	-1.07	0.69	0,671
2.Gün	26.8 ± 1.9	26.7 ± 2.0	26.9 ± 1.9	-0.17	-1.08	0.73	0,695
3.Gün	26.6 ± 2.0	26.6 ± 2.0	26.6 ± 2.0	0.07	-0.85	1.00	0,873
4.Gün	26.5 ± 2.1	26.5 ± 2.2	26.4 ± 2.0	0.07	-0.88	1.03	0,874
5.Gün	26.5 ± 2.1	26.5 ± 2.1	26.5 ± 2.2	-0.04	-1.04	0.96	0,932
Diğer Laboratuvar Parametreleri							
MCV	87.7 ± 6.7	86.8 ± 6.0	88.5 ± 7.2	-1.72	-4.76	1.32	0,264
RDW	16.1 ± 2.5	16.2 ± 3.0	16.1 ± 2.0	0.03	-1.14	1.21	0,955
MPV	10.8 ± 1.3	10.5 ± 1.2	11.0 ± 1.3	-0.53	-1.12	0.05	0,075
Platelet (x10 ³)	212.2 ± 125.9	219 ± 133	205 ± 120	14.42	-43.15	72.00	0,619
INR	1.28 ± 0.36	1.24 ± 0.28	1.31 ± 0.41	-0.07	-0.24	0.09	0,369
aPTT	35.2 ± 7.5	35.0 ± 6.4	35.4 ± 8.5	-0.36	-3.84	3.10	0,833
BUN	31 [19.5-58]	27.5 [19-46.5]	34 [22-68]	6.0	-3.0	16.0	0,153
Kreatinin	0.98 [0.67-1.54]	0.96 [0.65-1.41]	1.1 [0.69-1.60]	0.11	-0.13	0.35	0,372
Total Bilirubin	0.67 [0.45-0.99]	0.53 [0.42-0.86]	0.79 [0.56-0.99]	0.14	-0.02	0.28	0,074
Albumin	2.50 ± 0.45	2.5 ± 0.49	2.5 ± 0.42	0.01	-0.19	0.22	0,913

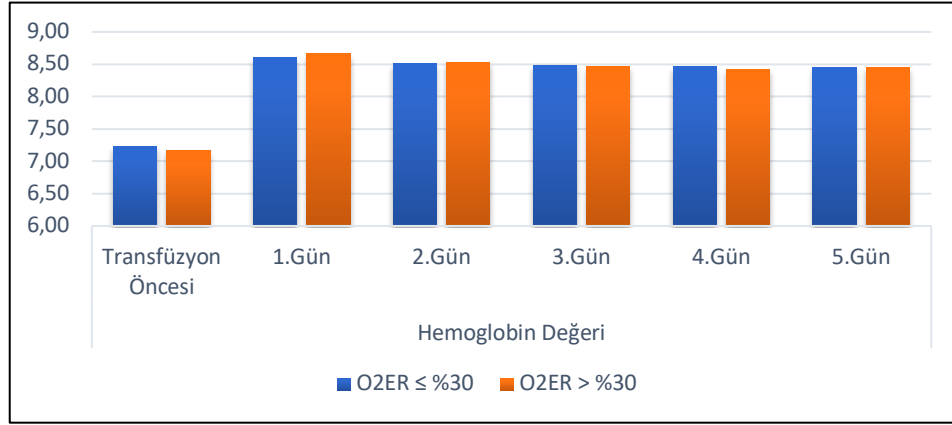
* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma ve normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur.

*** Normal dağılımı olmayan değişkenler için gruplar arasında ortalamaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortancaların farkı ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

**** Normal dağılımı olmayan değişkenlerin analizinde bağımsız değişkenler için t-testi ve normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Ayrıca transfüzyon günü ve transfüzyonu takip eden beş gün boyunca Hb düzeylerindeki günlük değişimler gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi-ANOVA testi ile karşılaştırılmış, Bonferroni düzeltmesi sonrası istatistiksel anlamlılık değerlendirilmiştir. Her iki grup için de transfüzyon öncesine göre Hb seviyeleri transfüzyon sonrası ilk günde anlamlı yüksek seyretmiştir ($p=0,000$ ve $p=0,000$). Ancak takip eden günler boyunca her iki grupta da Hb seviyeleri sınırlı bir azalma gösterse de bu azalma takip eden her gün için geçerli olmak üzere istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır ($p>0,05$) (Şekil 13).



* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile gruplar kendi içerisinde karşılaştırılmış, Bonferroni düzeltmesi sonrası uygun p değerine göre istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

Şekil 13. Transfüzyon Sonrası Hemoglobin Takibi

Çalışma grubundaki hastalarda transfüzyonu takip eden ilk yedi gün boyunca erken dönem komplikasyonların, 7.günden sonra ise geç dönem komplikasyonların gelişimine dair bulgular Tablo 8’de kategorik olarak yer almaktadır. Erken dönem komplikasyonları açısından tüm hastalarda en sık gastrik intolerans (%18.2), TRALI (%16.9), enfeksiyon (%14.3) ve akut böbrek yetmezliği (%14.3) olarak rapor edilmiştir. $O_2ER \leq \%30$ grubunda gastrik intolerans, TRALI ve enfeksiyon oranları $O_2ER > \%30$ grubuna kıyasla biraz daha yüksek gözlenirse de aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p=0,146$; $p=0,241$; $p=0,225$). Akut böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz gereksinimi açısından da farklı olarak $O_2ER > \%30$ grubunda $O_2ER \leq \%30$ grubuna kıyasla nispeten daha yüksek oranlar gözlenmiştir. Ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılık oluşturmamaktadır ($p=0,926$; $p=0,618$).

Geç dönem komplikasyonlar açısından ise tüm hastalarda en sık görülen komplikasyon enfeksiyon (%51.9), akut böbrek yetmezliği (%35.1), hemodiyaliz gereksinimi (%26.0), gastrik intolerans (%23.4), kanama/koagülopati (%20.8) ve akut akciğer hasarı (%20.8) olarak gözlenmiştir. Akut böbrek yetmezliği, hemodiyaliz gereksinimi ve pulmoner ödem gelişimi $O_2ER > \%30$ grubunda $O_2ER \leq \%30$ grubuna kıyasla daha sık görülse de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,083$; $p=0,221$; $p=0,271$). $O_2ER \leq \%30$ grubunda ise gastrik intolerans (%30.6) ve fatal aritmi/miyokard infarktüsü (%16.7) komplikasyonları

daha sık gözlenmiş ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,163; p=0,291).

Tablo 8. Transfüzyon Sonrası Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlar

	Tüm hastalar (n=77)	O ₂ ER≤%30 (n=36)	O ₂ ER>%30 (n=41)	p-değeri
Erken Dönem Komplikasyonlar (≤ 7 Gün)				
Enfeksiyon	11 (14.3)	7 (19.4)	4 (9.8)	0,225
Akut Böbrek Yetmezliği	11 (14.3)	5 (13.9)	6 (14.6)	0,926
Hemodiyaliz Gereksinimi	4 (5.2)	1 (2.8)	3 (7.3)	0,618
TRALI	13 (16.9)	8 (22.2)	5 (12.2)	0,241
TACO	1 (1.3)	0 (0)	1 (2.4)	1,000
Gastrik İntolerans	14 (18.2)	9 (25.0)	5 (12.2)	0,146
Kanama/Koagülopati	9 (11.7)	4 (11.1)	5 (12.2)	1,000
Deliryum/Ensefalopati	9 (11.7)	4 (11.1)	5 (12.2)	1,000
Vasküler Tromboz/Emboli	8 (10.4)	3 (8.3)	5 (12.2)	0,717
Fatal Aritmi/Miyokard İnfarktüsü	6 (7.8)	2 (5.6)	4 (9.8)	0,679
Nöbet	3 (3.9)	0 (0)	3 (7.3)	0,243
Geç Dönem Komplikasyonlar (> 7 Gün)				
Enfeksiyon	40 (51.9)	19 (52.8)	21 (51.2)	0,891
Akut Böbrek Yetmezliği	27 (35.1)	9 (25.0)	18 (43.9)	0,083
Hemodiyaliz Gereksinimi	20 (26.0)	7 (19.4)	13 (31.7)	0,221
Akut Akciğer Hasarı	16 (20.8)	7 (19.4)	9 (22.0)	0,787
Pulmoner Ödem	8 (10.4)	2 (5.6)	6 (14.6)	0,271
Gastrik İntolerans	18 (23.4)	11 (30.6)	7 (17.1)	0,163
Kanama/Koagülopati	16 (20.8)	8 (22.2)	8 (19.5)	0,770
Deliryum/Ensefalopati	9 (11.7)	5 (13.9)	4 (9.8)	0,726
Vasküler Tromboz/Emboli	11 (14.3)	4 (11.1)	7 (17.1)	0,456
Fatal Aritmi/Miyokard İnfarktüs	9 (11.7)	6 (16.7)	3 (7.3)	0,291
Nöbet	5 (6.5)	1 (2.8)	4 (9.8)	0,364

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

** Kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuştur.

*** Kategorik değişkenler için gruplar arasındaki farkları belirlemek için ki-kare testi ya da Fischer'in kesin testi kullanılmıştır.

Tablo 9'da üç farklı zaman noktasında (7.Gün, 28.Gün ve 90.Gün) mortalite gelişimine göre gerçekleştirilen ROC analizi sonuçları sunulmaktadır. Buna göre bu zaman noktalarında mortalite gelişimini öngörme yetenekleri açısından O₂ER, AV-O₂ farkı ve ScvO₂ parametrelerine yönelik sonuçlar ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) ve %95 alt ve üst GA olarak sunulmuştur.

Ek olarak Şekil 14'te 7, 28 ve 90 günlük mortalite gelişimine dair yapılan analiz sonucu elde edilen ROC eğrileri yer almaktadır. 7.gün mortalite gelişimine yönelik, O₂ER ve AV-O₂ farkı için de tahmin gücüne dair istatistiksel anlamlı sonuç

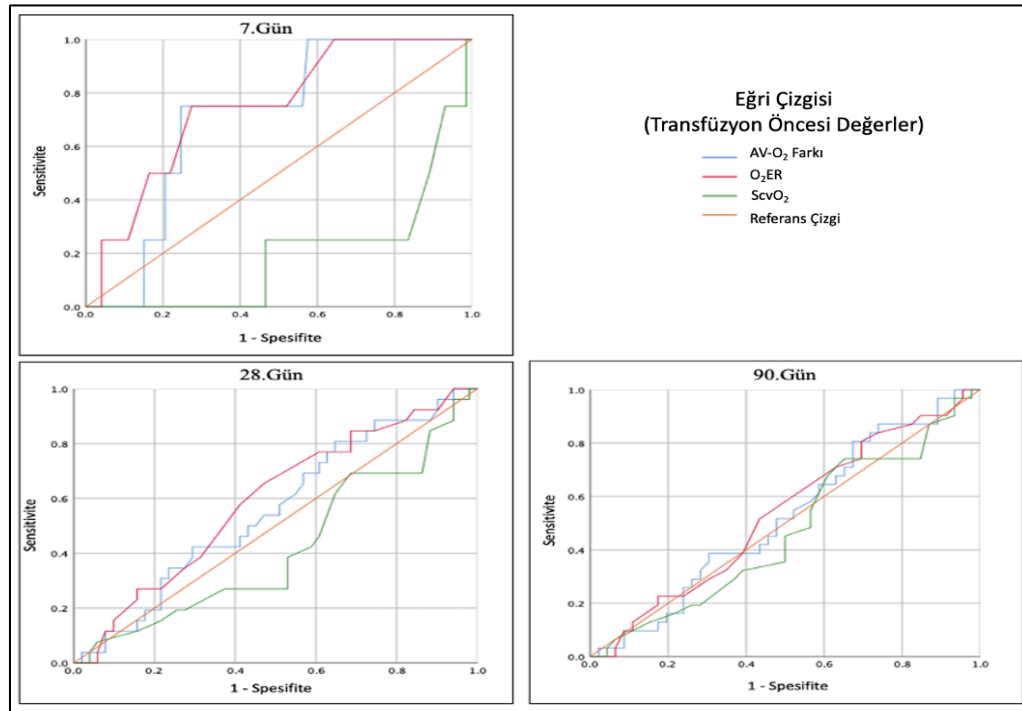
elde edilememiştir. Bununla beraber ScvO₂, mortalite öngörüsü için negatif prediktif değerde saptanmıştır. Ayrıca 28.gün ve 90.gün mortaliteyi öngörmeleri açısından da ROC eğrisi altında kalan alan için O₂ER, AV-O₂ farkı ve ScvO₂ parametrelerine yönelik sonuçlar istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 9. ScvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER'nin Mortaliteyi Öngörme Yetenekleri

	AUROC	Alt GA %95	Üst GA %95	p-değeri
7.Gün Mortalite				
ScvO ₂	0.193	0.000	0.400	0,040*
AV-O ₂ Farkı	0.707	0.526	0.888	0,165
O ₂ ER	0.748	0.535	0.961	0,096
28.Gün Mortalite				
ScvO ₂	0.419	0.283	0.555	0,245
AV-O ₂ Farkı	0.557	0.423	0.690	0,419
O ₂ ER	0.591	0.459	0.723	0,194
90.Gün Mortalite				
ScvO ₂	0.468	0.336	0.599	0,633
AV-O ₂ Farkı	0.520	0.390	0.651	0,763
O ₂ ER	0.534	0.403	0.664	0,618

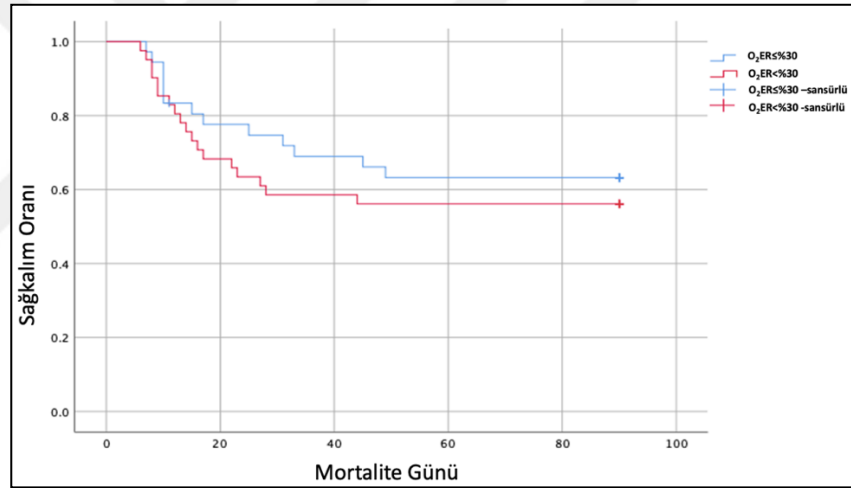
* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

**ROC eğri analizi sonucu eğri altında kalan alan (AUROC) ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.



Şekil 14. ScvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER'nin Mortalite Öngörüsünde ROC Analizi Eğrileri

Şekil 15'de Kaplan-Meier sağkalım analizi 90 günlük izlem süresi için sunulmuştur. Ayrıca iki grup arasında 90 günlük mortalite riskinin değerlendirilmesi açısından COX orantısız risk regresyon modeli analizi gerçekleştirilmiştir. $O_2ER \leq \%30$ grubu için $HR=0.758$ [0.373-1.514] ve $O_2ER > \%30$ grubu için $HR=1.318$ [0.648-2.678]; $p=0,445$ olarak bulunmuştur. 90 günlük mortalite için COX orantısız risk regresyon modelinde, gruplar için tehlike oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Ayrıca oksijenizasyon parametrelerinin erken dönem komplikasyonların (≤ 7 Gün) gelişimini öngörmesi açısından ROC analizinin sonuçları Tablo 10'da sunulmaktadır. Bu analiz sonucu gastrik intolerans gelişimini öngörmesi açısından $AV-O_2$ farkı negatif prediktif ($p=0,010$) ve $ScvO_2$ pozitif prediktif ($p=0,021$) değerinde, ayrıca nöbet gelişimini predikte etmesi açısından $ScvO_2$ negatif prediktif ($p=0,032$) değerinde saptanmıştır.



* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

**90 günlük izlem süresi boyunca mortalite günlerine göre sağkalım analizi gerçekleştirilmiştir.

Şekil 15. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi

Tablo 10. $ScvO_2$, $AV-O_2$ farkı ve O_2ER 'nin Erken Dönem Komplikasyonları Öngörme Yetenekleri

	Dokuya O_2 Sunumu ve Tüketimi Parametreleri	AUROC	Alt GA %95	Üst GA %95	p-değeri
Erken Dönem Komplikasyonlar (≤ 7 Gün)					
Enfeksiyon	O_2ER	0.410	0.226	0.593	0,340
	$AV-O_2$ Farkı	0.360	0.194	0.525	0,138
	SvO_2	0.615	0.431	0.799	0,224
Akut Böbrek Yetmezliği	O_2ER	0.534	0.339	0.729	0,721
	$AV-O_2$ Farkı	0.537	0.340	0.735	0,694

	SvO ₂	0.481	0.278	0.685	0,844
Hemodiyaliz Gereksinimi	O ₂ ER	0.599	0.311	0.888	0,506
	AV-O ₂ Farkı	0.538	0.271	0.804	0,801
	SvO ₂	0.460	0.111	0.700	0,528
	O ₂ ER	0.373	0.202	0.544	0,151
TRALI	AV-O ₂ Farkı	0.356	0.192	0.519	0,103
	SvO ₂	0.616	0.440	0.792	0,189
	O ₂ ER	0.500	0.384	0.616	0,736
	AV-O ₂ Farkı	0.355	0.248	0.463	0,621
TACO	SvO ₂	0.401	0.285	0.518	0,736
	O ₂ ER	0.289	0.141	0.549	0,436
	AV-O ₂ Farkı	0.278	0.146	0.411	0,010*
	SvO ₂	0.698	0.549	0.846	0,021*
Kanama/Koagülopati	O ₂ ER	0.485	0.305	0.666	0,887
	AV-O ₂ Farkı	0.478	0.304	0.652	0,831
	SvO ₂	0.539	0.352	0.727	0,704
	O ₂ ER	0.520	0.316	0.724	0,843
Deliryum/Ensefalopati	AV-O ₂ Farkı	0.542	0.353	0.730	0,686
	SvO ₂	0.454	0.253	0.655	0,657
	O ₂ ER	0.615	0.154	0.532	0,289
	AV-O ₂ Farkı	0.605	0.417	0.793	0,333
Vasküler Tromboz/Emboli	SvO ₂	0.343	0.154	0.532	0,149
	O ₂ ER	0.540	0,747	0.312	0,768
	AV-O ₂ Farkı	0.509	0,939	0.252	0,766
	SvO ₂	0.446	0,662	0.215	0,677
Fatal Aritmi/Miyokard İnfaktüs	O ₂ ER	0.827	0.683	0.970	0,056
	AV-O ₂ Farkı	0.770	0.609	0.931	0,114
	SvO ₂	0.133	0.028	0.238	0,032*

* p-değeri < 0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

**ROC eğri analizi sonucu eğri altında kalan alan (AUROC) ve %95 alt-üst güven aralıkları verilmiştir.

Tablo 11'de 90.gün mortalitenin sonuç kabul edildiği, tüm bağımsız değişkenler için gerçekleştirilmiş tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin sonuçları özet olarak yer almaktadır. Tek değişkenli analizde, çeşitli klinik değişkenler mortaliteyle ilişkileri açısından incelenmiştir. Bu değişkenlerden SAPS-II skorunun, transfüzyon günü SOFA skorunun, laktat düzeylerinin ve MPV değerinin 90 günlük mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır. YBÜ'ye kabul nedeni olarak sepsis/septik şok tanısı ve PaO₂/FiO₂ oranı için de istatistiksel anlamlı p değerleri gözlense de güven aralıklarının 0 ya da 1'i içermemesi nedeniyle 90.gün mortalite ilişkisi saptanmıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda p<0,05 saptanan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. Çok değişkenli analiz sonrası SAPS-II skoru, sepsis/septik şok ile yoğun bakıma başvuru, laktat ve MPV düzeyleri, ayrıca PaO₂/FiO₂ oranı ile görülen istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur. Transfüzyon günü SOFA skoru ise çok değişkenli analiz sonrası 90.gün mortalite ile ilişkili saptanmıştır (OR=1.375 [1.071-1.765]; p=0,013).

Tablo 11. Bağımlı Değişken Olarak 90 Günlük Mortaliteyi İçeren Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analizler

	Ayarlanmamış Odds Oranı	%95 Alt GA	%95 Üst GA	p-değeri	Ayarlanmış Odds Oranı	%95 Alt GA	%95 Üst GA	p-değeri
Yaş	0.981	0.955	1.008	0,166				
Vücut Kitle İndeksi	1.019	0.939	1.106	0,649				
Cinsiyet (Erkek)	0.748	0.369	1.514	0,420				
SAPS-II Skoru	1.041	1.004	1.079	0,031*	1.032	0.985	1.081	0,108
APACHE-II Skoru	1.021	0.926	1.126	0,677				
SOFA Skoru	0.954	0.818	1.113	0,552				
Transfüzyon Günü SOFA Skoru	1.209	1.037	1.409	0,016*	1.375	1.071	1.765	0,013*
Komorbiditeler								
Hipertansiyon	1.047	0.393	2.786	0,927				
Diyabetes Mellitus	0.818	0.347	1.926	0,645				
Kardiyovasküler Sistem Hastalığı	0.819	0.276	2.429	0,719				
KOAH/Astım	0.723	0.252	2.075	0,547				
Sigara	0.372	0.116	1.201	0,098				
Kronik Böbrek Yetmezliği	1.262	0.422	3.774	0,677				
Karaciğer Yetmezliği	1.239	0.204	7.529	0,816				
Serebrovasküler Hastalık	0.853	0.299	2.436	0,767				
Malignite	1.050	0.405	2.718	0,920				
Yoğun Bakım Ünitesine Başvuru Nedeni								
Sepsis/Septik Şok	0.075	0.010	0.552	0,011*	1.600	0.431	5.940	0,483
Solunum Yetmezliği	0.566	0.194	1.647	0,296				
Hipovolemik Şok/Akut Böbrek Yetmezliği	0.841	0.306	2.313	0,737				
Kardiyojenik Şok	1.557	0.353	6.863	0,559				
Travma	0.941	0.433	2.044	0,878				
Serebrovasküler Olay	0.818	0.204	3.271	0,776				
Çalışmaya Dahil Edilmeden Önce Klinik Veriler								
Transfüzyon Öncesi YBU'de Kalış Gün Sayısı	1.039	0.893	1.210	0,621				
Vazopressör Bağımlı Gün Sayısı	0.908	0.786	1.049	0,190				
Mekanik Ventilatör Bağımlı Gün Sayısı	1.073	0.896	1.285	0,445				
İnvaziv Mekanik Ventilasyon Gereksinimi	2.030	0.184	22.445	0,564				
Laboratuvar Değerleri								
Hb	1.432	0.588	3.492	0,429				
Laktat	1.423	1.023	1.978	0,036*	1.177	0.717	1.933	0,520
VİS	1.116	0.940	1.325	0,211				
Platelet	1.000	1.000	1.000	0,277				
INR	1.821	0.665	4.985	0,244				
MCV	0.991	0.936	1.050	0,761				
MPV	1.403	1.062	1.854	0,017*	1.289	0.835	1.991	0,252
aPTT	1.037	0.987	1.091	0,152				
RDW	1.177	0.957	1.449	0,123				
BUN	1.007	0.986	1.030	0,503				
Kreatinin	0.889	0.435	1.818	0,748				
Total Bilirubin	1.557	0.707	3.431	0,272				
Albumin	0.282	0.075	1.064	0,062				
PaO ₂ /FiO ₂	0.993	0.987	0.999	0,018*	0.994	0.985	1.002	0,139
Dokuya O₂ Sunumu ve Tüketimi Parametreleri								
O ₂ ER	0.770	0.203	2.917	0,700				
AV-O ₂ Farkı	1.037	0.422	2.547	0,936				
ScvO ₂	1.045	0.287	3.802	0,946				

* p-değeri<0,05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

**Tüm değişkenlerin tek değişkenli analizi için COX regresyon analizi yapılmış olup p<0,05 gözlenen değişkenler çok değişkenli analiz için logistik regresyon analizine dahil edilmiştir.

***Tek değişkenli analiz sonucu tüm değişkenler için ayarlanmamış odds oranları, %95 alt-üst güven aralıkları ve p değeri, çok değişkenli analiz sonucu ilgili değişkenlerin ayarlanmış odds oranları, %95 alt-üst güven aralıkları ve p değeri verilmiştir.

****Dokuya O₂ sunumu ve tüketimi parametreleri tek değişkenli analize kategorik olarak dahil edilmiştir. O₂ER için ≤%30 ve >%30, AV-O₂ farkı için ≤3.7 ve >3.7, ScvO₂ için ≤%70 ve >%70 olarak gruplar kategorize edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım tıbbında, eritrosit transfüzyonu uygulaması, hasta sonuçları açısından önemli farklılıklar oluşturabilecek hayati bir karardır. Fizyolojik tetikleyicilerin ve oksijenizasyon parametrelerinin klinik uygulamaya entegrasyonu, aşırı transfüzyonla ilişkili riskleri azaltarak hasta güvenliğini artırabilir. Bu yaklaşım, transfüzyona bağlı komplikasyon potansiyelini en aza indirerek gereksiz transfüzyonlarla ilişkili riskleri azaltma ve kritik hastaların sağlığını koruma üzerine daha güvenli uygulamaları teşvik edebilir. Son yıllarda klinisyenlerin bu terapötik müdahaleye rehberlik eden parametreleri belirlemeye çalıştıkları bu alan oldukça ilgi görmektedir (20,23,113). Bu bağlamda çalışmamız, DO_2 yeterliliği ve kritik DO_2 düzeyi açısından bilgi sağlayan, ayrıca kritik Hb düzeyine ışık tutan çeşitli oksijenizasyon parametrelerini araştırma amacına sahiptir. Ek olarak çalışmamız, transfüzyonun oksijenizasyon parametreleri üzerindeki doğrudan etkilerini vurgulayarak bu kararların klinik öneminin altını çizmektedir. Öncelikle eritrosit transfüzyonu ile O_2ER değerlerindeki değişimi araştırmayı amaçlayan çalışmamız ek olarak AV- O_2 farkı, $ScvO_2$, P(VA) CO_2 farkı/AV- O_2 farkı ve serebral NIRS değerleri gibi çeşitli oksijenizasyon bağımlı fizyolojik tetikleyicilerin kapsamlı bir değerlendirmesini sunmaktadır. Bununla birlikte eritrosit transfüzyonu uygulanan hastaların O_2ER düzeylerine göre transfüzyon ilişkili komplikasyonlar ve klinik hasta sonuçları araştırılmıştır. Bu çerçevede transfüzyon ile gelişmiş doku oksijenizasyonu arasındaki karmaşık etkileşimi aydınlatmayı amaçlayan çalışmamız, transfüzyon uygulamalarının iyileştirilmesi için bir bakış açısı sağlamaktadır. İncelikli bir bakış açısı ile incelenen bu oksijenizasyon parametreleri, yoğun bakım tıbbında eritrosit transfüzyonu kararlarında yön bulmamıza yardımcı olacak potansiyele sahiptir.

Araştırmamızın itici gücü, eritrosit transfüzyonu gibi YBÜ'de uygulanacak müdahalelerin, doku oksijenizasyonunu optimize etmek amacıyla gerçekleştirildiği mantıksal temelinden kaynaklanmaktadır (79,197). Kritik hastalarda sık görülen anemi, genellikle O_2 taşıma kapasitesini artırmak için eritrosit transfüzyonunun uygulanmasını gerektirmektedir. Ancak bu anlamda kan transfüzyonunun zorunlu hale geldiği eşik değer hâlâ tartışma ve inceleme konusu olmaya devam etmektedir.

Transfüzyonun yararları ve transfüzyon ilişkili potansiyel riskler arasında denge kurmanın öneminin altını çizen mevcut literatürden ilham alan çalışmamız bu çerçevede şekillenmektedir (6). Bununla birlikte, transfüzyon tetikleyicilerine gözlemsel yaklaşımımızın ayrıntıları, eritrosit transfüzyonundan önce ve sonra bu parametrelerin zamansal dinamiklerinin incelenmesinde yatmaktadır. Ek olarak çalışmamız ile sadece eritrosit transfüzyonunun bu fizyolojik oksijenizasyon parametreleri üzerindeki etkisini açıklamayı değil, aynı zamanda bu değişikliklerin YBÜ'deki hasta sonuçlarına etkisini ve daha geniş bağlamda klinik etkileri de ayırt etmeyi amaçlamaktayız. Bu yolla eritrosit transfüzyonunun uygunluğunu değerlendiren süregelen çalışmalara anlamlı bir katkıda bulunduğumuzu düşünmekteyiz.

Doku oksijenizasyon parametreleri açısından iki grup arasında eritrosit transfüzyonu öncesinde ve sonrasında, transfüzyon kararına rehber olabilecek O_2ER , $AV-O_2$ farkı, $ScvO_2$, $P(VA) CO_2$ farkı/ $AV-O_2$ farkı ve serebral NIRS değerleri gibi çeşitli belirteçlerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Spesifik olarak, $O_2ER > \%30$ grubundaki hastaların, $O_2ER \leq \%30$ grubuna kıyasla eritrosit transfüzyonu ile O_2ER değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken, $ScvO_2$ ve $PcvO_2$ değerlerinde ise artış saptanmıştır. Bu anlamda, $O_2ER > \%30$ grubunda transfüzyon ile oksijenizasyon indekslerinin iyileştiği belirlenmiştir. NIRS ile gözlenen serebral doku oksijenizasyonunda transfüzyon ile iyileşme gruptan bağımsız şekilde tüm hastalarda gözlenmiştir. $AV-O_2$ farkı için her iki grupta da transfüzyon sonrası artış gözlenirken, $P(VA) CO_2$ farkı ve $P(VA) CO_2$ farkı/ $AV-O_2$ farkında ise sadece $O_2ER \leq \%30$ grubunda anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. Bu bulgular, $AV-O_2$ farkının her iki grupta da transfüzyon ile iyileşme göstermediği ve $P(VA) CO_2$ farkı/ $AV-O_2$ farkında ise farklı olarak $O_2ER \leq \%30$ grubundaki hastaların transfüzyon ile diğer gruba göre anlamlı yüksek iyileşme gösterdiği saptanmıştır. Oksijenizasyon indekslerindeki bu farklı gözlemlerimiz, kritik hastalarda eritrosit transfüzyonunun DO_2 ve VO_2 üzerindeki etkilerinin anlaşılması için derin bir bakış açısı sağlama potansiyeline sahiptir. Bunun yanında oksijenizasyon temelli parametrelerin hastalarda bireysel tetikleyiciler olarak kullanılması eritrosit transfüzyonuna dinamik bir yaklaşım sağlayabilme kapasitesine de sahiptir. Kritik hastaların sürekli değişen oksijenizasyon gereksinimleri transfüzyonların en çok ihtiyaç duyulduğu anda

uygulanmasını sağlayabilir. Bu uyarlanabilir strateji, YBÜ’de daha kısa kalış süresine, mekanik ventilasyon bağımlı sürenin kısaltılmasına ve transfüzyonla ilişkili komplikasyon görülme sıklığının azalması ile sonuçlanma potansiyeline sahiptir. Ancak çalışmamız ile gruplar arasında transfüzyon sonrası mekanik ventilatör bağımlı gün sayısı, vazopressör bağımlı gün sayısı, YBÜ’de ve hastanede kalış gün sayısının benzer olduğu bulunmuştur. Ek olarak erken ve geç dönem olarak ayrı değerlendirilen komplikasyonların insidansı ve klinik hasta sonuçlarında da gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde eritrosit transfüzyonu sonrası 90 güne kadar takip edilen hasta popülasyonumuzda 7, 28 ve 90 günlük sağkalım oranları gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır. Yine de oksijenizasyon parametrelerindeki dinamik değişiklikler, özellikle O_2ER düşüşü ve SvO_2 ’de transfüzyon sonrası artışlar, transfüzyon uygulamalarının yararlılığını gösteren fizyolojik tetikleyiciler olarak hizmet etmelidir.

5.1. Yoğun Bakım Tıbbında Eritrosit Transfüzyonunun Klinik Önemi

Anemi, YBÜ hastalarında yaygın olarak gözlenmektedir ve başvuru sırasında mevcut değilse bile YBÜ’de kalış sırasında sıklıkla ortaya çıkmaktadır (198). Hastaların yaklaşık %30 ila %40’ının yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca en az bir kez kan transfüzyonu aldığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (30,199–201). YBÜ’de bir haftadan uzun süre kalanların %85’i en az bir ünite eritrosit süspansiyonu almaktadır, ayrıca YBÜ’de gerçekleşen transfüzyonlarının üçte ikisinden fazlası akut kanama ile ilgisi olmayan kritik hastalarda gelişen anemi için yapılmaktadır (202–204). 84 ülke ve 730 YBÜ’deki 9553 hastayı kapsayan gözlemsel bir çalışmada, hastaların yaklaşık %26’sına yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca en az bir kez transfüzyon yapıldığı bildirilmiştir (205). 2021 yılında, yalnızca Amerika’da bir yoğun bakım ortamında 1.7 milyondan fazla eritrosit süspansiyonunun transfüze edildiği bildirilmiştir (206). Çalışmamızda incelenen hasta popülasyonunda eritrosit transfüzyonu alan ve almayan olarak hastalar ayırt edilmemiş olup, genel anlamda transfüzyon oranları değerlendirilmemiştir. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta grubunun, transfüzyon öncesi YBÜ’de kalış süresi 13[7-23] gün olarak kritik hastalıkla ilişkili anemi gelişecek kadar uzun ve ortalama Hb değerleri 7.23 ± 0.53 g/dl olarak saptanmıştır.

Kritik hastalarda görülen, uzun süreli yoğun bakım yatışlarındaki aneminin nedenleri çok faktörlüdür (207). Genel yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalar, kan örneklemesinin ortalama 40 ml/gün kadar olabileceğini göstermiştir (198,208). Ayrıca kritik hastalarda aneminin diğer mekanizmaları arasında intravenöz sıvılardan kaynaklanan hemodilüsyon, inflamasyon ve hepsidin konsantrasyonlarının artması nedeniyle demir homeostazisinin düzensizliği, yetersiz retikülosit üretimi, eritroid progenitör hücrelerin çoğalmasının bozulması, körelmiş EPO yanıtı, demir metabolizmasındaki anormallikler ve medüller eritroid öncüllerinin değişen proliferasyonu yer alabilmektedir (207,209,210). Ayrıca kronik hastalık anemisi ve inflamasyon anemisi ile tutarlı şekilde endojen EPO üretiminin baskılanmasına, sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin varlığında EPO gen inhibisyonunun aracılık ettiği gösterilmiştir (211–213). Başarısız eritropoezin altında yatan, beslenme, metabolik ve hormonal düzensizliklerin yanı sıra çok faktörlü etyolojiler nedeniyle, özellikle kritik hastalarda anemi ve buna bağlı sonuçlar ortaya çıkmaya eğilimlidir. YBÜ’de takip edilen hastaların %90’ından fazlasında düşük serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve demir/total demir bağlama kapasitesi oranında anormal sonuçlar saptanırken, ferritin sıklıkla normal düzeylerde görülmektedir (213–215). Uzun süreli kritik hastalık sırasında eritropoez bozulmuştur ve anemi genellikle YBÜ’den taburcu olduktan sonra bile haftalarca devam etmektedir (200,216,217). Araştırma konumuzun dışında kalması nedeni ile çalışma popülasyonunda demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, hepsidin ve EPO düzeyi gibi parametreler araştırılmamıştır. Ancak eritrosit morfolojisine yönelik incelemede ortalama MPV 10.8 ± 1.3 , MCV 87.7 ± 6.7 ve RDW 16.1 ± 2.5 değerleri gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır. Ayrıca bu değerler normal referans aralıklara yakın görülmesi, anemi için spesifik bir etyolojik nedene yönlendirmemektedir. Takip edilen hasta profilinde beklenen kritik hastalıkla ilişkili, altta yatan çok faktörlü patofizyolojik mekanizmalar aracılığıyla aneminin geliştiği düşünülmektedir.

Aneminin, eritrosit transfüzyonu ile ilişkili önemli riskleri göz önüne alındığında, YBÜ’deki anemiye önlemek için belirli stratejiler uygulanmalıdır. Tanısal laboratuvar testleri için flebotomide azalma, nedensel anemi tedavisi ve hasta kan kaybının en aza indirilmesine odaklanılmalıdır (218). Bu anlamda hastalar için

hipoproliferasyon, beslenme yetersizlikleri, kronik kan kaybı, böbrek yetmezliği gibi nedenleri içeren aneminin etiyojisine bağı olarak, uygun farmakolojik ajanları içeren spesifik tedavi yaklaşımları mevcuttur. Bu nedenle, transfüzyonların sıklığı ve miktarı, kemik iliğı kompanzasyonu düzeyi, komorbiditeler, transfüze edilen hacmin kardiyovasküler toleransı, alloimmünizasyon ve uyumlu kanın planlanması temel alınarak belirlenmelidir (219). Nedensel bir ilişki kesin olarak belirlenememiş olsa da hem anemi hem de eritrosit transfüzyonu aktif kanamayan hastalarda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu anlamda transfüzyonun faydasının aneminin getirdiğı riskleri dengeleyip dengelemediğini tespit etmek zordur (220–224). Çalışmamız bu çerçevede kanaması olmayan yoğun bakım hastalarındaki anemi ve transfüzyon sonrası klinik gidişatlarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ancak önemli bir kısıtlılığımız olarak çalışmamızın gözlemsel oluşu ve randomize kontrollü bir grubumuzun olmayışını belirtmek gereklidir. Bu hasta sonuçlarının klinik yorumlanması açısından ciddi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Gelecekte çeşitli oksijenizasyon parametrelerinin rehberliğinde gerçekleştirilecek eritrosit transfüzyonunu konu edinen randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ile literatüre bu anlamda ciddi katkı sağlanacağını düşünmekteyiz.

Yoğun bakım tıbbının temel ilkelerinden biri, kritik hastaların metabolik taleplerini karşılamak için DO_2 'yi optimize etmektir. Kritik hastalarda, VO_2 sıklıkla artmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda ortaya çıkan bir anemi doku oksijenizasyonunun bozulmasına yol açarak, mekanik ventilasyondan ayrılmada başarısızlık (225), akut böbrek hasarı (226) ve mortalitede artış gibi olumsuz sonuçlara katkıda bulunabilir (227,228). Klinisyenlerin eritrosit transfüzyonu ile temel amacı DO_2 'yi artırarak, VO_2 'nin DO_2 'ye oranını azaltmak ve aerobik hücrel metabolizmanın devamını sağlamaktır (201,205,229). Her ne kadar bu transfüzyonlar DO_2 kapasitesini artırma ve organ iskemisini azaltma umuduyla yapılsa da kritik durumdaki hastalarda anemi riskleri ve transfüzyonun yararlarının dengesi konusunda farklı görüşler mevcuttur. Ayrıca YBÜ heterojen bir hasta grubunu barındırmaktadır. Bu hastalar hem anemiye hem de eritrosit transfüzyonuna farklı şekilde yanıt verebilirler. Bu nedenle her eritrosit transfüzyonun DO_2 'yi iyileştireceğı sonucu tartışmalıdır (230,231). Günümüzde YBÜ'lerde rutin olarak kardiyak debi ölçümü yapılmadığı göz önünde tutulacak olursa, her hastada DO_2 ve VO_2 'nin ayrı

ayrı değerlendirilmesi oldukça güçtür. Bu nedenle çalışmamızda CaO_2 ve $CcvO_2$ ile bu parametrelerden türetilen ve DO_2/VO_2 dengesine atıfta bulunan O_2ER , $ScvO_2$ ve $AV-O_2$ farkı gibi çeşitli parametreler değerlendirilmiştir. Genel olarak eritrosit transfüzyonu sonrası iki hasta grubunda da hem CaO_2 hem de $CcvO_2$ değerlerinde anlamlı artış saptanması, O_2 taşıma kapasitesinin transfüzyon ile iyileştiğini göstermektedir. Bu çerçevede çalışmamız bireysel anlamda çeşitli oksijenizasyon temelli fizyolojik transfüzyon tetikleyicileri ile alınacak transfüzyon kararının hasta sonuçları açısından klinik yarar sağlayıp sağlamayacağı konusunda mantıksal bir teorik temel oluşturma amacına sahiptir.

Bununla birlikte, doku hipoksisi olmadığında DO_2 'nin artırılması, mutlaka VO_2 'nin artmasıyla sonuçlanmaz (231). Bu durumda gereksiz kan transfüzyonu ile daha kötü doku oksijenizasyonu ve organ işlev bozukluğu gelişebilir. Ek olarak, yapısal eritrosit deformasyonu, kan akışının eşit olmayan dağılımı, kritik sepsisli hastalarda dokunun bozulmuş O_2 kullanımı, O_2 ekstraksiyon yeteneklerinde de bir değişikliğe katkıda bulunabilir (232,233). Ayrıca, gereksiz kan transfüzyonu ile ilişkili daha yüksek hematokrit düzeyi, viskoziteyi artırarak kalp debisini azaltma potansiyeline sahiptir (234). Transfüzyonun getireceği yararlar aneminin getireceği risklere karşı bu anlamda değerlendirilmelidir (71). Bununla beraber transfüzyonun aynı zamanda immüsupresif etkisi olduğu da bilinmektedir ve nozokomiyal enfeksiyon veya malignitenin tekrarlaması açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (235). Leal-Noval ve ark. 2013 yılında gerçekleştirdikleri bir retrospektif kohort çalışması ile kanamayan, orta derecede anemik kritik hastalardan oluşan iki eşleştirilmiş popülasyonda eritrosit transfüzyonunun etkinliğini araştırmışlardır. Transfüzyon yapılmamış anemik hastalar (anemi risklerine maruz kalan) ve transfüzyon yapılmış anemik hastalar (teorik olarak anemi risklerine daha az maruz kalan, ancak kan transfüzyonunun getirdiği risklerine maruz kalan) için eritrosit transfüzyonu ile mortalite ve morbiditenin azalması açısından herhangi bir avantaj sağlanmadığı bildirilmiştir (236). Benzer çalışmalarda elde edilen benzer bulgular ile de bu hasta popülasyonlarında eritrosit transfüzyonunun faydalarının risklerinden daha ağır basmadığı gösterilmektedir (237,238). Ayrıca çalışma sekonder sonuçları açısından incelendiğinde transfüzyon yapılmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, transfüzyon yapılan hastaların YBÜ'de kalış süresinin anlamlı

derecede daha uzun olduğu, nozokomiyal enfeksiyon, akut böbrek yetmezliği ve YBÜ'ye yeniden kabul oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (236). Kan transfüzyonunun bu hastalara fayda sağlamamasının nedenleri büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda bu anlamda transfüzyon alan ve almayan hastaların karşılaştırılması yapılmamış olsa da bulgularımız ile sağlanan mantıksal çerçeve, O₂ER rehberliğinde bir transfüzyon stratejisinin araştırılmasının önemini ortaya çıkarmaktadır.

Günümüzde transfüzyon tıbbında belki de en önemli sorun, kanın sorumlu bir şekilde kullanılması gereken, giderek kıtlaşan bir kaynak olmasıdır. Bu nedenle sınırlı kaynak kullanımının optimizasyonu da gerekli olabilir (239). Mevcut ortamda, kısıtlayıcı stratejinin teorik avantajları, kan ürünü tüketiminin azaltılması, transfüzyondan kaynaklanan olumsuz etkilerin azalması, potansiyel maliyet tasarrufları ve transfüzyonun uygulanmasıyla ilgili lojistik faydalar olacaktır (116). Bu nedenle önemli maliyet ve tedarik sıkıntısı nedeniyle hastaya transfüzyon yapma kararı, transfüzyonun bilinen riskleri ile yeterli doku oksijenizasyonunun sağlanması arasında denge kurmalıdır. Holst ve ark.'nın çalışmaları bu açıdan değerlendirilecek olursa, liberal transfüzyon stratejileri için kullanılan eritrosit süspansiyonu sayısının, restriktif stratejilerle kullanılanlara göre neredeyse iki kat fazla olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bununla birlikte klinik sonuçlar açısından gruplar arasında restriktif ve liberal stratejiler açısından anlamlı bir fark kaydedilmediği de bildirilmiştir (240). Bu nedenle, gereksiz risklerden kaçınmak ve artan sağlık bakım maliyetlerini önlemek için transfüzyon terapisinin derinlemesine yeniden değerlendirilmesi ve optimize edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, kısıtlayıcı transfüzyon uygulamak için 7 g/dl'lik transfüzyon eşiği ortak bir tetikleyici olarak kabul edilmesine rağmen, kritik hastaların kısa vadeli sonuçları veya farklı bir transfüzyon stratejisinin sağlık bakım maliyetleri üzerindeki etkisini bildiren çalışma sonuçları oldukça kısıtlıdır (241). Çalışmamızda bu anlamda herhangi bir kan ürünü kullanımı ilişkili sağlık bakım maliyeti araştırılmamıştır. Ancak tekrarlayan transfüzyon gereksinimleri, mekanik ventilatör ve vazopressör bağımlı gün sayısı, YBÜ'de ve hastanede kalış gün sayısı, ayrıca mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu anlamda O₂ER rehberliğinde bir transfüzyon ile klinik hasta sonuçları ve bakım maliyetlerinde fark oluşmayacağı düşünülebilir,

ancak çalışmamızın gözlemsel oluşu ve birden fazla faktörün hasta sonuçlarına etkisi nedeniyle bu anlamda yorum yapılması uygun görünmemektedir. Gelecekte O₂ER rehberliğinde bir transfüzyon stratejisini konu edinen RKÇ'ler, transfüzyon oranları ve klinik sonuçların uzun vadeli sağlık bakım maliyetleri ile ilişkili gözlemleri ortaya çıkarma potansiyeli gösterecektir.

5.2. Yoğun Bakımda Eritrosit Transfüzyonu Tetikleyicisi Kavramı

Artık eritrositlerin basit O₂ taşınmasının ötesinde O₂ homeostazisindeki rolü, anemi için fizyolojik toleransın kapsamı, depolama sırasında eritrositlere verilen hasar ve transfüzyonun ciddi riskleri daha iyi bilinmektedir (242). Bununla birlikte, permisif aneminin güvenli olmadığı veya tam tersi transfüzyonun gereksiz olduğu spesifik bireyleri tanımlayan transfüzyon tetikleyicilerinden, transfüzyon zamanlamasını ve miktarını yönlendiren bir karar verme yapısına henüz sahip değiliz. Kalp yetmezliği, hipoksi, vaskülopati veya hipotermi, yanık ve sepsis sonucu değişen metabolizma ile farklılaşan bir oksijenizasyon dengesi bulunmaktadır (243). Bunun yanında çok az sayıda klinik belirti veya semptom erken doku hipoksisini güvenilir bir şekilde öngörebilir. Bu nedenle çoğu klinisyen tedaviye başlamadan önce hipotansiyon, oligüri veya bilinç bozukluğu gibi bulguları beklemeyiz. Bundan dolayı klinisyenlerin kan transfüzyonu yapma kararını etkileyen faktörleri inceleme çabası ile transfüzyon tetikleyicisi kavramı gelişmiştir ve genellikle çalışmalarda transfüzyonun başlatılması gereken bir Hb eşik seviyesinin varlığını ima etmektedir. Başlıca TRICC, TRISS ve TRIPICU çalışmaları, ek olarak başka RKÇ'lere de dayanan çeşitli çalışma verileri ile kanamayan, hemodinamik olarak stabil, kritik hastalarda 7 g/dl'lik bir transfüzyon eşiği, özellikle önemli komorbiditelerin bulunmadığı genç yaş grubunda genel olarak güvenli görünmektedir (10,30,117,191,199,244). Yoğun bakım transfüzyon protokolü ile klinik değerlendirmenin yanı sıra 7 g/dl altındaki Hb değerlerinde transfüzyon kararı alınan hasta popülasyonumuzun ortanca yaşları 67[55-77] ve APACHE-II skorları 20[16.5-23] olarak görülmektedir. Yoğun bakım hasta demografisi açısından bahsedilen YBÜ çalışmalarındaki popülasyonlara benzer görülen hasta grubumuzun 90 günlük mortalite gelişimi de %40 oranında görülmüş olup literatüre benzer olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımız bu anlamda Hb eşiği ile ilgili bir yorumda

bulunmamakla birlikte, aynı Hb seviyelerinde başlatılan eritrosit transfüzyonları ile hastalar arasında oksijenizasyon parametrelerinde farklı değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Bu çerçevede her hastaya benzer Hb seviyelerinde transfüzyon yapma kararı aynı klinik etkinliği oluşturmayabilir. Hb seviyesinin yanında hasta kliniği, çeşitli fizyolojik tetikleyiciler ve oksijenizasyon parametrelerinin değerlendirilmesi ile her hasta için uygun transfüzyon kararının bireysel anlamda oluşturulması daha uygun görünmektedir. Bulgularımız yalnızca keyfi Hb eşik değerlerine dayanmak yerine, eritrosit transfüzyonu kararlarına daha kişiselleştirilmiş ve duyarlı bir yaklaşımı savunmaktadır. Klinisyenler, transfüzyon stratejilerini bireysel oksijenizasyon ihtiyaçlarına göre uyarlayarak DO₂'yi optimize etme, iyileşme sürecini hızlandırma ve transfüzyonla ilişkili komplikasyon görülme sıklığını azaltma potansiyeline sahiptir. Gözlemsel çalışmamız bu anlamda oksijenizasyon parametrelerindeki değişimleri ortaya koyarak, bir mantıksal temel oluşturma kaygısı içermektedir.

Bu anlamda yıllardır, transfüzyon eşiklerinin genel olarak liberal bir eşikten (Hb 9-10 g/dl) kısıtlayıcı bir transfüzyon eşiğine (Hb 7-7.5 g/dl) kaydırılmasının gerekip gerekmediği konusunda devam eden bir tartışma bulunmaktadır. Holst ve ark. 2015'teki meta-analizlerine kısıtlayıcı ve liberal transfüzyon stratejisini karşılaştıran 31 RKÇ ve 9813 hastayı dahil etmişlerdir. Kısıtlayıcı transfüzyon stratejileri ile transfüze edilen eritrosit süspansiyonu ve transfüzyon yapılan hasta sayısı azalmıştır ancak mortalite, morbidite ve miyokard infarktüsü riskinde fark görülmemiştir (245). Benzer şekilde, 5566 yüksek riskli hastayı içeren bir sistematik derleme, kısıtlayıcı ve liberal transfüzyon stratejisini karşılaştırarak, kısıtlayıcı grubun hasta güvenliği açısından olumsuz sonuçlarla ilişkili olmadığını ve eritrosit transfüzyonunda önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu saptamıştır (223). 19000 yoğun bakım hastasını kapsayan 2018 tarihli bir meta-analizde Carson ve ark. kısıtlayıcı ve liberal transfüzyon eşik değerlerinin 30 günlük mortalite, iyileşme oranı ve miyokard infarktüsü açısından hiçbir fark yaratmadığını bildirmiştir (246). Yine Carson ve ark. tarafından 2021 yılında kritik hastalığı olan yetişkin hastalarda, farklı klinik ortamlarda yapılan çalışmalar derlenerek oluşturulan 21400 hastanın ve 48 çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane sistematik derlemesi ve meta-analizinde, Hb temelli transfüzyon stratejilerinin 30 günlük mortalite, miyokard infarktüsü, konjestif

kalp yetmezliği ve enfeksiyon riskinde fark oluşturmadığı görülmüştür. Ancak kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin en az bir kez eritrosit transfüzyonu alma riskini %40'ın üzerinde azalttığı gösterilmiştir (RR=0.59; %95 GA 0.53-0.66). Ayrıca kısıtlayıcı bir transfüzyon tetikleyicisinin kullanılması ile transfüzyon yapılan hasta başına ortalama 1.21 eritrosit süspansiyonu tasarrufu gösterilmiştir (MD=-1.21; %95 GA -1.67--0.75) (6). Ancak farklı şekilde, Fominsky ve ark. 17 RKÇ'nin meta-analizinde perioperatif dönemde liberal transfüzyon stratejisi uygulanan hastalarda mortalite oranının azaldığını saptamışlardır (247). Benzer şekilde Hovaguimian ve ark. 2016 tarihli meta-analizlerinde kısıtlayıcı bir transfüzyon eşiğinin kardiyovasküler ve yaşlı ortopedi hastalarının sonuçlarını etkileyebileceğini saptamıştır (248). Ek olarak son yıllarda kan transfüzyonlarının mortalite oranlarının azalmasıyla ilişkili olabileceğini öne süren üç çalışma dikkat çekmektedir. Vincent ve ark.'nın 2008 yılındaki akut hastalarda sepsis oluşumu çalışmasında, transfüzyon yapılan hastalarda diğer hastalara göre daha yüksek 30 günlük sağkalım oranları göstermiştir (p=0,004) (249). 2010 yılında Sakr ve ark. çalışmalarında 66-80 yaş arası hastalar, non-kardiyak cerrahi sonrası YBÜ'ye kabul edilen hastalar, şiddet skoru daha yüksek olan hastalar ve ağır sepsisli hastalarda kan transfüzyonlarının bağımsız olarak hastane içi mortalite riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (OR=0.96; %95 GA 0.92-0.99; p=0,031) (250). Park ve ark. tarafından 2012 yılında Kore'de toplum kökenli pnömoniye bağlı sepsisli 1054 hastada yürütülen bir başka çalışmada ise, eritrosit transfüzyonlarının, 28 günlük ve hastane içi mortalite riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (251). Sonraki yıllara ait zıt sonuçlar bildiren çalışmalar ile bildirilen bu sonuçlar kan transfüzyonlarını sınırlama girişimlerimizi çok ileri götürdüğümüzün bir yansıması olabilir. Ayrıca transfüzyon eşiklerimiz ile artık aneminin getirdiği risklerin transfüzyonun faydasını aşacak düzeye mi geldiği sorusunu gündeme getirmektedir. Ayrıca kan transfüzyonunun günümüzde daha güvenli prosedürel yapıda olduğu, donörden kan alımı, saklama, enfeksiyon taraması ve lökosit azaltımı gibi kan bankacılığı stratejilerinde önemli ilerlemeler kaydedildiği de açıktır. Bu belirsizliklere rağmen güncel kılavuzların çoğu, aktif kanaması bulunan veya tedavi edilmemiş kardiyovasküler hastalıkları olanlar dışındaki tüm perioperatif, yoğun bakım ve sepsis hastalar için kısıtlayıcı bir transfüzyon protokolü önermektedir

(12,252,253). Genellikle bu çalışmalarda mevcut transfüzyon eşiklerini belirlemek için olumsuz sonuçlar kullanıldığı ancak hastalardaki olası faydalar için sonuç ölçütleri kullanılmadığı dikkat çekmektedir. Bu açıdan bulgularımız transfüzyon ilişkili komplikasyonların yanında, doku oksijenizasyonu parametrelerini de değerlendirerek birincil olarak transfüzyon ile sağlanacak faydaları da ortaya koyma çabası içermektedir. Düşük ve yüksek O₂ER gruplarının ikisinde de oksijenizasyon bağımlı parametreler olan CaO₂, CcvO₂ ve serebral NIRS değerlerinde artma saptansa da O₂ER için transfüzyon öncesine göre değişim oranı, yüksek O₂ER grubundan anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu anlamda O₂ER'si artmış olan hasta grubunun eritrosit transfüzyonundan doku oksijenizasyonu açısından esas yarar sağlayan grup olduğu sonucuna ulaşılabilir.

Nitekim bahsedilen çalışmalar ile tam olarak ulaşamayan sonuç, daha düşük transfüzyon eşiklerinin bile belirli hasta gruplarında güvenli bir şekilde uygulanıp uygulanamayacağıdır. Her kan transfüzyonunun önemli risklerle ilişkili olduğu bilindiğinden, transfüzyon tetikleyicisi olarak daha düşük Hb seviyelerinin kullanılmasının en azından bazı hasta grupları için faydalı olabileceği düşünülebilir (113). Bu çerçevede çalışmamız daha düşük Hb seviyelerindeki transfüzyon sonuçlarını değerlendirmese de doku oksijenizasyonu temelinde oluşturulan bir transfüzyon stratejisi ile gerçekleştirilecek bir RKÇ ile bu durum klinik olarak araştırılmaya muhtaçtır. Yoğun bakım transfüzyon protokolümüz ile Hb düzeyi yanında, hasta semptomları ve klinik değerlendirmeler eşliğinde transfüzyon kararı alınmaktadır. Ayrıca tek ünite transfüzyon politikası ile hastalar tekrar klinik olarak değerlendirilmekte ve ihtiyaç duyulması halinde ikinci ünitenin transfüzyonu yapılmaktadır. Bu nedenle çalışma dahilinde hastalara ortalama 1[1-1.5] ve 1[1-2] ünite gibi düşük miktarda eritrosit süspansiyonu uygulandığı saptanmıştır. Transfüzyonu takip eden beş gün boyunca da ortalama Hb düzeyleri 8 g/dl'nin üzerinde seyretmiştir. Ayrıca gruplar arasında tekrarlayan transfüzyon gereksinimleri olan hastalar grupları arasında benzer (%44.4 ve %34.1) oranlarda saptanmıştır (p=0,355). Tek ünite transfüzyon stratejisi ile gereksiz eritrosit transfüzyonlarının önüne geçilmiş olması muhtemeldir. Nitekim Yang ve ark. tarafından tek ünite eritrosit transfüzyonlarını teşvik eden bir kampanyanın, kan ürünü kullanımı üzerinde kısıtlayıcı bir transfüzyon tetikleyicisini teşvik etmekten daha büyük bir

etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir (254). Uygunsuz eritrosit transfüzyonlarını azaltmaya yönelik girişimler, özellikle kan bağışçılarının sayısının az olduğu, kana talebinin giderek arttığı durumlarda ve yüksek maliyet nedeniyle az gelişmiş ülkelerde önem arz etmektedir (255). Bu nedenle klinisyenler artık keyfi Hb eşiklere güvenmek yerine, hastanın transfüzyona verdiği fizyolojik tepkiye dayanarak bilinçli kararlar alma eğilimine sahip olmalıdır. Ayrıca bu yaklaşım bireyselleşmiş bakımın kalitesini artırmanın yanı sıra hasta merkezli yoğun bakım ilkeleriyle de uyum gösterme potansiyeline sahiptir. Klinik uygulama açısından bakıldığında, çalışmamız eritrosit transfüzyonuna karar vermede bir paradigma değişikliğini teşvik etmektedir. Transfüzyon epizodu hastanın benzersiz anemi tolerans dinamikleriyle karmaşık bir şekilde bağlantılı bir süreçtir. Herkese uyan tek bir müdahale olmadığının kabul edilmesi ile hastanın benzersiz dinamiklerini göz önünde bulunduran ve O₂ arzı ile talebi arasındaki optimal dengeyi sağlamaya çalışan incelikli bir yaklaşım önem kazanmaktadır. Ek olarak bu yaklaşımlar, kan ürünlerinin kullanımını ve buna bağlı maliyetleri azalttığından, aynı zamanda uzun süreli mekanik ventilasyon ve YBÜ'de uzun süre kalış gibi kaynak yoğun müdahalelere olan ihtiyacı da azaltma potansiyelleri göz önünde tutulursa sağlık sistemine ciddi maddi ve işgücü kazancı sağlayabilme potansiyeli mevcuttur.

Başka bir bakış açısı ile kritik hastalarda daha yüksek Hb düzeylerini korumanın, kardiyovasküler hastalığı ve akut şiddetli sepsisi olan yüksek riskli hastalarda yüksek DO₂'nin sürdürülmesinin mantıksal bir temeli vardır. Özellikle kritik hastalarda hem taşikardi hem de hipotansiyonun sık görülmesi, miyokardiyal iş yükünü artıran katekolaminlere gereksinim duyulması ve koroner O₂ ekstraksiyonunun yüksek olması, koroner hastalık varlığında Hb değerlerinin daha yüksek olması gerektiği düşüncesini desteklemektedir. Koroner O₂ arz-talep dengesizliği, miyokard infarktüsü veya miyokardiyal hasarlanmayla sonuçlanabilir (256). Sepsiste, arteriyo-venöz şant ile bölgesel olarak O₂ arz-talep dengesizlikleri ortaya çıkabilir ve global hemodinamiğin nispeten normal görünmesine rağmen hipoksemik mikrosirkülasyonla sonuçlanabilir (257). Özellikle sepsis sırasında, doku oksijenizasyonuna olan talebin kritik olduğu ve doku O₂ ekstraksiyonunun mikroperfüzyon yetmezliği nedeniyle bozulduğu düşünüldüğünde, DO₂'deki azalmaların son organ yetmezliğine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (258). Bu

anlamda çalışmamız sadece fizyolojik telâfi sınırları çevresinde daha düşük Hb değerlerinde eritrosit transfüzyonunu hedeflememektedir. Aynı zamanda yüksek Hb değerlerinde olmasına rağmen, altta yatan kritik hastalıktan dolayı fizyolojik telâfi sınırlarına ulaşan hastalarda aneminin getireceği risklerden de koruma amacı içermektedir. Her ne kadar transfüzyon kılavuzları bir destek aracı olarak düşünülse de eritrosit transfüzyonu konusunda karar veren klinisyenlerin klinik yargısının yerini almamalıdır. Buradaki klinisyen yükümlülüğü aneminin belirti ve semptomları açısından hastayı detaylı şekilde değerlendirmektir. Her ne kadar elde edilen son klinik uygulama bulguları ile transfüzyon tetikleyicileri hakkında yorumlar yapılsa da belirli hasta alt gruplarının özel ilgi ve çalışmayı hak ettiği gerçeği göz ardı edilemez. DO_2 ve VO_2 açısından benzersiz ihtiyaçları olabilecek çeşitli hasta popülasyonlarında transfüzyon eşiklerini inceleyen RKÇ'lere ek olarak, gelecekteki araştırmalar doku oksijenizasyonu ve iskeminin göstergesi olan fizyolojik tetikleyicileri belirlemek amacıyla gerçekleştirilmelidir.

Hastayla ilgili faktörler ve fizyolojik ölçümler dikkate alınarak transfüzyon kararları bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanabilir (113). Bu fizyolojik transfüzyon tetikleyicileri, bozulmuş global (laktat, SvO_2 veya $ScvO_2$) veya bölgesel doku (ST-segment analizi, elektroensefalografik P300 latansı, nörolojik belirti veya semptomları) oksijenizasyonunun belirti ve semptomlarına dayanabilir. Ancak kanaması olmayan kritik hastalarda alternatif transfüzyon tetikleyicileri, yani SvO_2 , asidoz, aritmi, EKG değişiklikleri transfüzyona rehberlik etmeli mi sorusuna Vlaar ve ark.'nın yanıtı fizyolojik transfüzyon tetikleyicileri yerine Hb temelli transfüzyon tetikleyicilerinin kullanılması yönünde olmuştur (259). Bununla birlikte klinik anesteziye hekimlerin yaklaşık %60'ı fizyolojik transfüzyon tetikleyicilerini en azından kısmen transfüzyon kararında önemli bir faktör olarak kullandıklarını belirtirken, bu durumda temel olarak kullanılan fizyolojik transfüzyon tetikleyicileri hipotansiyon (%55.4) ve taşikardi (%30.7) olarak belirtmişlerdir (253). Ancak transfüzyon kararında asidoz, aritmi, EKG değişiklikleri, $ScvO_2$ ve SvO_2 gibi daha ileri fizyolojik parametrelerin nadiren kullanıldığı saptanmıştır (31,253). Bu bulgular, hipotansiyon ve taşikardinin, aneminin fizyolojik kanıtlarının yerine devam eden kanama ve hipovoleminin dolaylı belirtileri olarak yorumlandığı lehine değerlendirilebilir (259). Bununla beraber, Hb değerleri ile birlikte hipoperfüzyon

belirteçleri kan transfüzyonunu yönlendirmede yararlı olabilir. SvO₂, kan laktat konsantrasyonunun veya ST-segment dinamiğinin anormal değerleri, daha yüksek Hb düzeylerinde transfüzyondan fayda görebilecek hastaları belirleyebilir. Erken septik şokta daha yüksek transfüzyon oranlarını içeren karmaşık bir protokolün parçası olarak, düşük SvO₂ ve hematokrit kombinasyonu transfüzyon tetikleyicisi olarak önerilmiştir (132). SvO₂'nin yoğun bakım yönetiminde pulmoner arter kateteri ile invaziv girişim ihtiyacı nedeniyle sınırlı kullanımı mevcuttur. SvO₂'nin daha kolay ölçülebilir bir yaklaşımı olan ve bir dönem yetişkin septik şok hastalarında hedefe yönelik erken tedaviyi yönlendirmek için kullanılan bir belirteç olan ScvO₂ yanıltıcı olabilir, çünkü yüksek değerler düşük O₂ER ile karakterize şiddetli sepsiste görülebilmektedir (79,260). Bu sonuçlarla uyumlu olarak diğer birçok çalışmada da, hemodinamik değişkenlerin eritrosit transfüzyonundan etkilenmemiş olduğu ve bu nedenle transfüzyon için bir gösterge olarak kullanılmaması bildirilmiştir (261–264). Bu nedenle mevcut klinik kılavuzlar, transfüzyon kararlarının tek bir tetikleyici yerine, Hb eşik değerleri yanı sıra, doku hipoksisini düşündüren çeşitli bulgulardan etkilenmesi gerektiğini de ileri sürmektedir (87,265). Hb bazlı transfüzyon tetikleyicilerinden, doku oksijenizasyonu durumu ve iskeminin göstergesi olan fizyolojik tetikleyiciler olarak adlandırılan stratejilere doğru bir geçiş, daha iyi transfüzyon uygulamaları oluşturmanın anahtarıdır. Çalışmamız bu anlamda O₂ER değerlerine yönelik bir stratejinin transfüzyon uygunluğunu değerlendirme potansiyelini araştırmaktadır. Yüksek O₂ER değerine sahip hastaların doku oksijenizasyonu anlamında transfüzyondan, düşük O₂ER grubuna kıyasla daha fazla fayda gördükleri saptanmıştır. Bunun yanında klinik hasta sonuçları açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmayışı O₂ER'nin transfüzyon kararında klinik uygulanabilirliğini belirsiz hale getirmektedir. Ancak yoğun bakım tıbbının çok faktörlü doğası ve gözlemsel çalışmaların karıştırıcı faktörleri göz ardı edememesi nedeni ile O₂ER rehberliğinde bir transfüzyon stratejisinin uygunluğunu doğrulama ihtiyacı bulunmaktadır.

Çeşitli fizyolojik tetikleyiciler kısıtlılıkları açısından incelenecek olursa, EKG'de miyokardiyal iskemi belirtilerinin zaten mevcut olduğu ilerlemiş vakalar dışında, miyokardın anemiye toleransını güvenilir bir şekilde değerlendirme yeteneği kısıtlıdır. SvO₂ veya ScvO₂'deki değişiklikler çok erken meydana gelirken, laktat

seviyelerindeki artış akut aneminin geç bir göstergesi olarak bilinmektedir (266). Weiskopf ve ark. Hb düzeyleri 5 g/dl'nin altına düşene kadar laktat düzeylerinin artmadığını bulmuşlardır (267). Sadece transfüzyon öncesi laktat yüksekliği (≥ 1.8 mmol/l) olan transfüzyon epizodlarının analiz edildiği Themelin ve ark.'nın çalışmasında transfüzyon sonrası azalma gösterilememiştir. Bununla birlikte değerlendirilen ScvO₂'nin normal laktat düzeylerinde bile transfüzyon sonrası iyileşme gösterdiğini ve bu nedenle laktatın transfüzyon tetikleyicisi olarak uygun duyarlılığa sahip olmadığını bildirmiştir (83). TOTAL çalışmasında ise anlamlı laktat yüksekliği (> 5 mmol/l) olan ciddi anemik, transfüzyondan önce doku hipoksisi gösteren hastalarda transfüzyon ile anlamlı azalma sağlama bildirmiştir (268). Bu açıdan çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde her iki grupta da laktat seviyelerinde anlamlı azalma saptanmamıştır. Laktat klirensi genel hasta popülasyonumuzda 0.00[-0.19-0.13] ve gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Bu anlamda hasta popülasyonumuzun transfüzyon öncesi anormal laktat değerlerine sahip olmaması nedeniyle transfüzyon ile laktat klirensi ilişkisinin ortaya konulamaması literatüre benzer olarak değerlendirilmiştir. Bununla beraber özellikle yoğun bakım hastalarında laktat düzeylerinin yorumlanmasında bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Bu nedenle, laktatın fizyolojik transfüzyon tetikleyicisi olarak sınırlı bir role sahip olabileceği bildirilmiştir (268). Bu parametrelerin yalnızca DO₂/VO₂ dengesinin vekilleri olduğu ve dikkatle yorumlanması gerektiği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle transfüzyon kararı mümkün olduğu kadar çok sayıda fizyolojik belirteci birlikte içermelidir (112). Yatak başındaki klinisyen için önemli bir sorun, transfüzyonun etkili olup olmadığını belirlemek ve yanıtı takip etmek için doku oksijenizasyonunun etkili bir ölçümünün bulunmamasıdır.

Parimi ve ark. retrospektif analizlerinde travma hastalarında küçük transfüzyon hacimleri uygulanan hastaları transfüzyon indikatörleri açısından değerlendirmiştir. Klinik olarak transfüzyon endikasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış olup, gruplar arasında vital bulgular ve laboratuvar değişkenlerinin yanı sıra kalp hızı, sistolik kan basıncı, laktat ve HCO₃⁻ düzeylerinin en önemli değişkenler olduğu bulunmuştur. Özellikle hastaneye kabul sırasındaki laktat ve HCO₃⁻ kan düzeyleri, hastalarda transfüzyon ihtiyacının potansiyel göstergeleri olarak tanımlanan biyolojik belirteçler olarak saptanmıştır (269). Çalışmamız bu açıdan transfüzyon öncesi ve

sonrası kalp hızı, ortalama arter basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncı gibi makrohemodinamik bulgular açısından incelenecek olursa her iki grupta da kalp hızında bir değişiklik görülmezken ortalama arter basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından transfüzyon sonrası anlamlı yükselme saptanmıştır. Hemodinamik olarak gözlenen makrohemodinamik değişikliklerin ise eritrosit kütlesi ile mi verilen sıvı hacmi ile mi ilişkili olduğu açık değildir. Bu nedenle transfüzyon kararında uygulanabilirlikleri konusunda yorum yapılamaz. Bulgularımız bu anlamda, transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastalarda, transfüzyon ile eşdeğer sıvı hacmi uygulanacak bir kontrol grubuna sahip bir RKÇ ile doğrulanmaya muhtaçtır. Laktat ve HCO_3^- düzeyleri açısından ise iki grupta da transfüzyon sonrası değişiklik gözlenmemiştir. Ancak hasta popülasyonumuz için çalışma dahilindeki ortalama laktat $1.4[0.8-2]$ ve ortalama HCO_3^- düzeylerinin 26.4 ± 4.4 normal görüldüğünü belirtmek önemlidir. Bu anlamda mikroperfüzyon bozukluğu gözlenen bu değerlerin anormal gözlemlendiği hasta popülasyonlarında gerçekleştirilecek benzer çalışma sonuçları merak uyandırmaktadır. Nielsen ve ark. 2017 yılındaki meta-analizlerinde mikrodolaşım parametreleri açısından yalnızca transfüzyondan önce düşük olan hastalarda transfüzyondan sonra artış saptamışlardır. Bu nedenle, bu mikroperfüzyon parametrelerinin transfüzyon ihtiyacını belirlemede Hb konsantrasyonlarına göre daha fazla fayda sağladığı sonucuna varılmıştır (101). Ne yazık ki, mikroperfüzyon parametrelerinin yatak başında ölçümü zordur ve bunun yerine SvO_2 , laktat konsantrasyonları, P(VA) CO_2 farkı ve kardiyak indeks/ O_2ER oranı gibi doku oksijenizasyonun daha kolay ölçülen belirteçlerinin kullanılması önerilmektedir (270).

Ek olarak transfüzyon tıbbında gerçekleştirilen bu çalışma bulgularının klinisyen uygulamalarında ne ölçüde karşılık bulduğu da merak uyandırmaktadır. Batı Avrupa ve Amerika'da kritik hastalarda kan ürünü kullanımını araştıran prospektif gözlemsel çalışmalar, düşük Hb düzeyinin vakaların %90'ında en sık bahsedilen transfüzyon endikasyonu olduğunu ortaya koymaktadır (30,199). Vincent ve ark. 143 Avrupa merkezini içeren çalışmalarında 10 g/dl'yi aşan bir transfüzyon eşik değerinin yanıt verenlerin yaklaşık %33'ü tarafından benimsendiğini bildirmiştir (30). Hebert ve ark. 1998 yılında yaptıkları ulusal araştırmada kan nakli uygulamalarında transfüzyon eşikleri arasında önemli bireysel ve bölgesel farklılıklar

gözlemlemiştir. Yoğun bakım hekimlerinin %40'ı, 10 g/dl eşik Hb konsantrasyonuna göre eritrosit transfüzyonu uygulandığını bildirmiştir. Ek olarak klinisyenlerin yaklaşık %90'ı aynı anda iki ünite eritrosit transfüzyonu stratejisi uyguladıklarını bildirmişlerdir (271). Bununla birlikte, kritik hastalarda liberal ve kısıtlayıcı transfüzyon eşiklerini değerlendiren büyük bir RKÇ'nin yayınlanmasından sonra klinik uygulamanın değişip değişmediğini belirlemeye çalışan Hebert ve ark. 1998 yılında gerçekleştirdikleri çalışmayı 2005 yılında tekrarlamışlardır (272). Bu araştırmada yoğun bakım hekimleri arasında tek ünite transfüzyon stratejisi kullanımında önemli bir artışın olduğu ve 10 g/dl'yi aşan transfüzyon eşiği kullanımında bir azalma olduğu saptanmıştır (272). 2018 yılında Vincent ve ark. tarafından gerçekleştirilen ICON çalışması ile YBÜ'deki transfüzyon oranının %26 olduğu gösterilmiştir (205). Bu azalma eğilimine yönelik bir açıklama, olası olumsuz etkilere ilişkin farkındalığın artması ve birkaç büyük RKÇ ile ulaşılan sonuçların kabul edilmesi ile açıklanmaktadır. ICON çalışmasıyla karşılaştırıldığında 2023 yılındaki Raasveld ve ark.'nın çalışmasındaki transfüzyon öncesi Hb değerleri daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca belirtilen fizyolojik tetikleyici olaylar arasında en sık belirtilen tetikleyiciler hipotansiyon (%42.2), taşikardi (%27.4) ve artan laktat düzeyi (%17.8) olarak belirlenmiştir. (205). Bu durum hekimlerin klinik çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında uygulama stratejilerini gözden geçirerek yeni stratejiler oluşturduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda bu çerçevede bireyselleşmiş yoğun bakım tıbbına katkıda bulunmayı ve transfüzyon kararlarında bu anlamda etkili olabilecek belirteçleri araştırma amacına sahiptir. Anlamlı sonuçlar elde ettiğimiz bulgularımız, O₂ER rehberliğinde bir transfüzyon stratejisi ile uygulama farklılıkları oluşturma beklentisine sahip değildir. Ancak oluşturduğumuz mantıksal bakış açısının ilgi ile karşılanacağı ve bu konuda gerçekleştirilecek RKÇ'lere bir temel sağlayacağı düşüncesindeyiz.

5.3. Eritrosit Transfüzyonu ve Doku Oksijenizasyonu Bağımlı Parametrelerin İlişkisi

Deneyisel hayvan modellerinde ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, anemide fizyolojik toleransın sınırlarına ışık tutmaktadır. Kan naklini reddeden ve ameliyat sonrası 1.6 g/dl Hb konsantrasyonu ile ölen 84

yaşındaki bir Yehova Şahidi'nde, anestezi altında 2.4 ml O₂/kg/dak'lık bir VO₂ için kritik DO₂ düzeyi 4.9 ml O₂/kg/dak ve Hb seviyesi 4.0 g/dl olarak bildirilmiştir (273). Benzer şekilde, sedasyonlu kritik hastalarda 2.4 ml O₂/kg/dk'lık bir VO₂ için kritik DO₂ 3.8–4.5 ml O₂/kg/dk arasında ve kritik O₂ER yaklaşık %60 olarak saptanmıştır (274). Kritik DO₂ seviyesinin farklı temel metabolik gereksinimlere göre değiştiği göz önüne alındığında, sonraki çalışmalarda VO₂'nin daha yüksek saptandığı bilinç açık hastalarda araştırmalar yapılmıştır. Weiskopf ve ark. iki farklı çalışmaları ile sağlıklı istirahat halindeki insanların, 5 g/dl Hb seviyesine kadar akut izovolemik hemodilüsyonu tolere edebildiğini, ancak bu seviyede zihinsel keskinlikte hafif, geri dönüşümlü bir azalma görüldüğünü göstermişlerdir (275,276). Dinlenme halindeki gönüllü 32 bireyde, %5 albümin veya otolog plazma ile 5 g/dl Hb düzeyine kadar ilerleyen izovolemik hemodilüsyon sırasında DO₂ düzeyinde azalmalara rağmen VO₂ veya plazma laktat konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (267). Aynı araştırmacılar, bilinçli sağlıklı genç gönüllüler üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada, 3.4 ml O₂/kg/dak'lık VO₂ için, %5 albümin ve otolog plazma ile akut hemodilüsyon sonrası 4.8 g/dl'ye düşen Hb seviyesinde kritik DO₂'nin 7.3 ml O₂/kg/dk'dan düşük olduğunu saptamışlardır (277). Buna göre solunum ve kardiyovasküler sistem, günlük yaşamdaki farklı durumlar altında DO₂'yi geniş bir yelpazedeki O₂ taleplerine göre ayarlamak için fizyolojik mekanizmalara ihtiyaç duymaktadır (113). Dinlenme koşullarında bile DO₂, O₂ ihtiyacını yaklaşık 4 kat aşmaktadır. Farklı koşullara uyum sağlama ihtiyacı, kardiyak debinin geniş bir aralıkta değişebilmesinin ve Hb'nin genellikle hayatta kalmak için gerekli olandan daha yüksek olmasının temel nedenini oluşturmaktadır (278).

Aerobik metabolizmayı destekleyen en düşük DO₂, kritik DO₂ düzeyi olarak bilinmektedir, ancak herhangi bir hastada kritik DO₂'yi tahmin etmek mümkün olmadığından bu parametre klinik olarak yararlı görülmemektedir (279). Ancak bu teorik altyapı önemli bir güvenlik marjına izin verir. DO₂ azalıp VO₂'ye yaklaştıkça, DO₂'nin artık VO₂'ye ayak uydurmak için yeterli olmadığı bir noktaya yani kritik DO₂'ye ulaşılmaktadır (98). Disoksi genellikle SvO₂ kritik %40-50'nin altına düştüğünde ortaya çıkmaktadır, ancak bu değer O₂ER bozulduğunda daha yüksek SvO₂ seviyelerinde de ortaya çıkabilmektedir. Genellikle kalp debisinin, Hb

düzeyinin, SaO_2 'nin ve VO_2 'nin düzeltilmesine yönelik çabalar, SvO_2 'nin %50'den %65-70'e geri dönüşünü hedeflemelidir (114). Ancak bu değerler yalnızca kaba bir tahmindir ve günlük klinik uygulamalarda genel olarak uygulanamaz. Her şeyden önce, farklı organların anemi toleransının değişebileceğine işaret edilmektedir (280). Ayrıca, bu basit fizyolojik hususların yetersiz kaldığı vasküler stenoz, sepsis, β -blokerlerin uygulanması gibi çeşitli klinik durumlarda yetersiz kalabilir (281). Dokuların anemik koşullar altında O_2ER 'yi artırma yetenekleri de değişiklik göstermektedir. %60 ile en büyük başlangıç O_2ER 'sine sahip olan kalp, beyin (%30), böbrek (<%10) ve cilt (<%10) gibi daha düşük ekstraksiyon kapasitesine sahip dokularla karşılaştırıldığında hipoksemiye en az telâfi edebilecek organın kalp ve beyin olduğu düşünülmektedir. Anemik bir hastada transfüzyon yoluyla Hb artışının, CaO_2 artışına ve bunun da DO_2 artışına yol açabileceği öngörülebilir. Bu mantıksal çerçeve eritrosit ünitelerinin her yıl milyonlarca hastada transfüze edilmesinin nihai nedenidir, ancak gerçekte olanlar çok daha karmaşık olabilmektedir. Literatür bu anlamda değerlendirildiğinde, eritrosit transfüzyonunun hemen hemen her zaman Hb artışıyla ve sıklıkla DO_2 artışı ile ilişkili olmasına rağmen, VO_2 'nin genellikle artmadığını, iskeminin ve kan laktat düzeyinin nadiren düzeldiği görülmektedir (265,282,283).

Hemoglobin miktarı azaldıkça farklı organ sistemlerinde telâfi edici mekanizmalar tolerans sınırlarına ulaşır. Hb konsantrasyonundaki bir azalma mutlaka DO_2 'nin azalmasıyla sonuçlanmaz çünkü yanıt olarak kalp debisi genellikle artmaktadır. Anemi durumunda kalp debisinin artması için normovoleminin korunması gerekir. Bu etkiye ters olarak eritrosit transfüzyonu kan viskozitesini artırarak, kalp debisinin azalmasına neden olabilir (279). İkinci bir global telâfi edici mekanizma, SvO_2 'yi azaltan O_2 ekstraksiyonunun artmasını içermektedir. Bu mekanizmalar sayesinde normovolemik hastalar, VO_2 'de bir azalma veya bozulmuş oksijenizasyon belirtileri olmadan 5 g/dl'ye kadar düşük Hb konsantrasyonlarını tolere edebilmektedirler (267). Ayrıca, düşük Hb konsantrasyonlarında, oksijenizasyonu sürdürmek için kan akışının kalp, beyin ve diğer önemli organ ve dokulara dağılımı düzenlenmektedir (284). Ek olarak, ilerleyici normovolemik anemi kan viskozitesinin azalmasına neden olur, bu da kalbe venöz dönüşü kolaylaştırır ve atım hacminin artmasını sağlamaktadır (267,285) Ayrıca normovolemik anemi,

kalbin sempatik uyarımını artırır ve bu da anemi sırasında kalp debisinin artmasına katkıda bulunur (286). Bu fizyolojik telâfi sınırları eritrosit transfüzyonunun ne zaman yapılacağına karar vermede bir yaklaşım olarak, DO_2 'yi VO_2 ile karşılaştırır ve anemi için telâfi edici mekanizmaların maksimuma çıktığı, Hb'de daha fazla azalmanın hücrel metabolizmanın bozulmasına yol açacağı bir kritik düzeyi tanımlar (287). Ancak kritik hastalarda ve altta yatan komorbiditeleri olanlarda telâfi edici mekanizmalar yetersiz olabilir. Telâfi edici mekanizmaların başarısızlığa uğradığı ve VO_2 'nin bozulmasına yol açan Hb seviyesinin, eritrosit transfüzyonlarının gerekli olabileceği kritik seviye olduğu düşünülebilir (117). Bununla beraber, O_2 dağıtım homeostazisini koruyan hem de telâfi edici fizyolojinin dayattığı stresi tolere eden anemik hastalarda transfüzyonun ertelenmesi mantıklı görünmektedir. Transfüzyon kararı verme konusundaki bu yaklaşımın özünde, herhangi bir transfüzyonun her hasta için bir miktar risk barındırdığı, bu nedenle transfüzyonun yalnızca sonuçta beklenen iyileşmenin beklenen riskten fazla olduğu durumlarda uygulanması gerektiği anlayışı vardır. Dahası, birçok kritik hastada, telâfi edici fizyolojik rezervin, aneminin iyileşme olasılığı üzerindeki etkisini azaltmak için yeterli olduğu da kabul edilmektedir. Bu çalışma ile oksijenizasyon parametrelerine dayalı fizyolojik tetikleyicilerin önemini vurgulayarak, yoğun bakım ortamlarında eritrosit transfüzyonuna yönelik daha kişiselleştirilmiş, duyarlı ve kanıta dayalı bir yaklaşımın önünü açtığımızı düşünmekteyiz.

5.3.1. Oksijen Ekstraksiyon Oranı

Genellikle kanamayan hastalarda kan transfüzyonunun tek uygun endikasyonunun doku hipoksisi durumunda DO_2 'yi artırmak olduğu varsayılmaktadır (288). Ancak Hb konsantrasyonu, sadece kanın O_2 taşıma kapasitesini yansıtmaktadır ve doku oksijenizasyonunun yeterliliği üzerinde herhangi bir fizyolojik ve hasta değişkenlerinin etkileşimine bağlı olan bir etkisi bulunmamaktadır. Bu bağlamda potansiyel bir fizyolojik parametre olarak bildirilen değişkenlerden biri, genellikle kardiyak cerrahide kullanımı bildirilmiş olan global oksijenizasyonun bir göstergesi olarak O_2ER olarak dikkat çekmektedir (219,288). Artan O_2ER 'nin bir sonucu olarak, VO_2 'nin sabit kaldığı kritik eşiğe kadar SvO_2 , azalmaya devam etmektedir. Bu nedenle teorik olarak, düşük SvO_2 ve yüksek O_2ER

değerleri, eritrosit transfüzyonları için optimal bir tetikleyici olarak kabul edilebilir belirteçler olarak düşünülmektedir. Transfüzyon sonrası normal bir SvO₂ ve O₂ER'nin geri kazanılması, transfüzyon etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak günümüze kadar olan kısıtlı klinik çalışma bulguları nedeniyle O₂ER, klinik uygulamada geniş bir şekilde benimsenmemiştir. Çalışmamızın ana hedefi, transfüzyon öncesi O₂ER'ye göre, eritrosit transfüzyonunun oksijenizasyon ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Başlangıç O₂ER değerleri daha yüksek olan yani fizyolojik telâfi etme sınırlarına daha yakın hastaların, oksijenizasyon parametre değişiklikleri açısından eritrosit transfüzyonundan daha fazla fayda elde etme eğiliminde olduğu bildirilmekle birlikte, klinik hasta sonuçları açısından ise hasta gruplarının benzer saptanması aynı derecede önemlidir. Başlangıçtaki O₂ER değerleri daha yüksek olan hastalar, transfüzyonu takiben O₂ER'de genellikle daha belirgin bir iyileşme sergilemişlerdir. Bu bulgular ışığında, transfüzyon öncesi O₂ER değerlendirilerek, doku oksijenizasyonunda daha önemli bir artış yaşayabilecek hasta grubunun belirlenebileceği düşünülmektedir.

Ancak düşük SvO₂ veya yüksek O₂ER, aneminin tek başına sonucu değildir. Ayrıca eritrosit transfüzyonu sonrasında hastanın hemodinamik profili değişebilir ve özellikle hacim yüklenmesi ile kalp debisindeki artış da bu sonuçları etkileyebilir. Yani eritrosit transfüzyonlarından sonra SvO₂'deki bir artış veya O₂ER'deki bir azalma, CaO₂'deki bir artıştan ziyade kardiyak debideki bir artışa bağlı olarak artan DO₂'nin sonucu olabilir. Bu nedenlerden dolayı çeşitli umut verici klinik gözlemlere rağmen (23,79,197), SvO₂ ve O₂ER, eritrosit transfüzyonlarını tetikleyen bir faktör olarak hiçbir zaman popülerlik kazanmamıştır (164). Ancak bu anlamda kardiyak debinin transfüzyon gerçekleşse bile öncesi ve sonrasında kesinlikle sabit tutulabileceği bir klinik model bulunmaktadır. Bu klinik durum, kardiyak cerrahi sırasında kardiyopulmoner bypass ile temsil edilebilir. Hastanın kalp debisi pompa süresi boyunca sabit tutulabileceği için eritrosit transfüzyonu için tetikleyiciler olarak SvO₂ ve O₂ER değerlerini tanımlamak için en uygun ortamı oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Bu anlamda kardiyopulmoner bypass ortamı, transfüzyondan önce ve sonra kardiyak debinin stabil kalmasını sağlayarak bunu sabit olarak değerlendirmemize olanak tanır. Bu, O₂ dağıtımındaki herhangi bir değişikliği kardiyak debideki değişikliklere değil, oksijenizasyon kapsamında bir değişikliğe

bağlamamıza olanak sağlamaktadır (164). Bu teorik varsayımsal modelden yola çıkarak kardiyak cerrahi hastalarda kardiyopulmoner bypass sırasında SvO₂ ve O₂ER'nin eritrosit transfüzyonları için değerli bir tetikleyici olabileceği hipotezi ile Ranucci ve ark. 2011 yılında bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma ile transfüzyonunun başarısı SvO₂ ve O₂ER tarafından doğru bir şekilde tahmin edilmiştir. Her iki değişken de aynı derecede sensitivite ve spesifite tahmin değerine sahip bulunmuştur. Kardiyopulmoner bypass sırasında eritrosit transfüzyonları için standartlaştırılmış Hb bazlı bir protokolün muhtemelen yalnızca çok düşük Hb değerleri (<6 g/dl) için mümkün olduğunu gösterilmektedir. 6-8 g/dl Hb konsantrasyonu arasındaki gri alanda, eritrosit transfüzyonları için en güvenilir tetikleyiciler SvO₂<%68 veya O₂ER>%39 olarak saptanmıştır. Bu çalışma bulguları ışığında yazarlar SvO₂ ve O₂ER gibi oksijenden türetilen parametreler kardiyopulmoner bypass sırasında eritrosit transfüzyonlarının etkinliği için öngörücü ve uygun bir tetikleyici olduğunu bildirmişlerdir (164). Dos Santos ve ark. tarafından da eritrosit transfüzyonunun kritik hastalarda O₂ER'yi azaltabileceği bildirilmiştir (134). Farklı klinik ortamlarda da benzer şekilde eritrosit transfüzyonunu takiben oksijenizasyon parametrelerinde görülen değişimler araştırılmış ancak çalışma bulgularımız ile zıtlık gösteren sonuçlara ulaşılmıştır. Shah ve ark. travma hastalarında bir ünite eritrosit transfüzyonu sonrasında DO₂, VO₂ ve SvO₂'de herhangi bir değişiklik bulamadıklarını bildirmişlerdir (289). Diğer birçok çalışma sonucunda da eritrosit transfüzyonlarının, dokulara yeterli O₂ sağlaması gereken bir tedaviden beklenildiği gibi DO₂'yi arttırdığı, ancak VO₂ ve SvO₂'yi arttırmadığı, ayrıca O₂ER'yi de etkilemediği saptanmıştır (23,135,290). Hébert ve ark. eritrosit transfüzyonlarına yanıt olarak oksijenizasyon değişiklikleri içeren 18 çalışmayı karşılaştırmışlar ve transfüzyon sonrası tüm çalışmalarda Hb konsantrasyonunda artış görülürken, yalnızca beş çalışmada VO₂ ve 14 çalışmada DO₂'nin arttığını bildirmişlerdir (283). Bu anlamda, eritrosit transfüzyonunun VO₂ üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Septik hastalarda, Steffes ve ark. (291) DO₂'deki artışla ilişkili olarak VO₂'de bir artış rapor ederken, Gramm ve ark. (292) ise O₂ER azaldıkça stabil bir VO₂ olduğunu bildirmişlerdir (133). Ayrıca eritrosit transfüzyonlarının VO₂'yi arttırmada başarısız olduğunu gösteren çok sayıda çalışmada genellikle kullanılan

yüksek transfüzyon eşiğinin, transfüze edilen eritrositlerin VO_2 'yi artırma potansiyelini maskeleyeceğinin mümkün olduğunu da belirtmek gerekmektedir (282).

Bulgularımıza bu perspektiften bakıldığında, O_2ER değeri yalnızca anemik durumu değil aynı zamanda hastanın akut anemiye verdiği yanıtın sınırlarını da hesaba katmaktadır (293). Sehgal ve ark.'nın çalışmasında, kardiyopulmoner bypass sonrası hematokrit değeri %25'ten az olan 76 hastada gerçekleştirdikleri çalışmada, eritrosit transfüzyonu öncesinde ve sonrasında O_2ER 'yi değerlendirmişlerdir. Başlangıç O_2ER değerleri açısından hem düşük hem yüksek değerdeki hastaların transfüzyondan sonra Hb konsantrasyonlarında artış ve O_2ER için azalma saptanmış, ancak bu değişiklikler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun yanında çalışma ekibi, mevcut çalışmada kullanılan (%30) daha liberal bir transfüzyon öncesi O_2ER kesme değeri (%45) seçilecek olursa, transfüzyon alan hastaların yalnızca %18'inin bu fizyolojik kriteri karşıladığını da tespit etmişlerdir. Konservatif bir O_2ER sınırının incelenmesinin ana nedeni, hafif derecede yüksek bir O_2ER 'nin bile transfüzyon kararlarında potansiyel bir değere sahip olup olamayacağını gözlemlemek olarak açıklayan yazarlar yine de O_2ER 'nin transfüzyon algoritmasına dahil edilmesinin allojenik kan transfüzyonunda bir azalmaya yol açabileceği sonucuna varmışlardır (135). Bu anlamda kritik hastalarda, CaO_2 , $CcvO_2$, SvO_2 , O_2ER ve $AV-O_2$ farkı gibi oksijenizasyon parametrelerinin eritrosit transfüzyonu yoluyla optimize edilmesi, iyileşmeyi hızlandırmanın ve O_2 borcunun sonuçlarını hafifletmenin anahtarı olma potansiyeline sahiptir. Benzer mantıksal zeminde gerçekleştirilen çalışmamıza dahil edilen hasta grubumuz sadece eritrosit transfüzyonu alan hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle O_2ER 'ye göre transfüzyon alan ve almayan hastalar ile klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amacını taşımamaktadır. Sehgal ve ark.'dan farklı olarak O_2ER için %30 eşik değeri kabul ettiğimiz ve düşük ile yüksek O_2ER hasta gruplarını buna göre oluşturduğumuz çalışmamız, hastaların başlangıç O_2ER seviyelerindeki farklılığın eritrosit transfüzyonunun oksijenizasyon parametreleri üzerinde farklı bir etki yaratıp yaratmadığını araştırmaktadır. Bu açıdan O_2ER rehberliğindeki bir transfüzyon stratejisinin kan transfüzyonu oranlarına etkisi hakkında yorum yapılamaz, ancak bulgularımız temelinde oluşturulacak Hb ve O_2ER kullanılarak oluşturulacak bir

transfüzyon stratejisi rehberliğinde elde edilecek transfüzyon oranları ve hasta sonuçlarına dair klinik sonuçlar merak uyandırmaktadır.

Benzer şekilde, Orlov ve ark. 2009 yılında gerçekleştirdikleri prospektif gözlemsel çalışmada, kardiyopulmoner bypass ile kalp cerrahisi geçiren hastalarda transfüzyon öncesi ve sonrasında O₂ER ile Hb konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve transfüzyon kararı için birlikte kullanımlarının mümkün olup olamayacağını araştırmışlardır. Araştırmacılar eritrosit transfüzyonu yapılan anemik kalp cerrahisi hastalarında O₂ER'nin mikrosirkülasyon seviyesindeki O₂ alımının bir ölçüsü olarak transfüzyonu takiben yalnızca transfüzyon öncesi O₂ER düzeyi yüksek olan hastalarda transfüzyondan 15 ve 120 dakika sonra anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır. Bu çalışmada, transfüzyon öncesi O₂ER>%30'un transfüzyon sonrası O₂ER azalmasıyla ilişkili olduğunu, transfüzyon öncesi O₂ER≤%30 olan hastaların ise transfüzyon sonrası O₂ER'de herhangi bir anlamlı değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Düşük Hb konsantrasyonu nedeni ile yapılan kan transfüzyonlarının %40'ının O₂ER'si başlangıçta yüksek, transfüzyon sonrası ise azalmış olarak saptanmış hastalara uygulandığı bulunmuştur. Bulguları açısından oldukça değerli sonuçlar barındıran bu çalışma, kontrollü bir klinik çalışma olmadığı için, anemik hastalarda O₂ER oranı önceden belirlenmiş bir değeri aşınca kadar transfüzyonun durdurulmasının, ayrıca bir hastanın ne zaman transfüzyona ihtiyaç duyduğuna karar vermede güvenli ve etkili bir yöntem olacağını kanıtlamamaktadır. Bununla birlikte daha fazla çalışmaya değer ilginç bulguları ile bir düşünce temeli oluşturmaktadır. Yazarlar tarafından doku hipoksisi riski taşıyan hastalarda (O₂ER>%30) transfüzyonun doku oksijenizasyonunu arttırdığını, ancak O₂ER≤%30 olan hastalarda bu durumun söz konusu olmadığı sonuç olarak bildirilmiştir (23). Benzer metodoloji ile yoğun bakım hastalarında gerçekleştirilen çalışmamızda da benzer şekilde O₂ER>%30 grubunda O₂ER'nin transfüzyon ile ortalama 0.38±0.04'ten 0.32±0.05'e gerilediği, O₂ER≤%30 grubunda ise O₂ER'nin 0.26±0.03'ten 0.28±0.05'e yükseldiği saptanmıştır. Her iki gruptaki değişiklikler de istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bu çerçevede değerli bulgular üreten çalışmamız hangi hastalarda transfüzyon ile oksijenizasyon parametrelerinde iyileşme görüldüğünü bildirmekle birlikte, O₂ER rehberliğinde bir transfüzyon stratejisi uygulamasına dair çalışmaların önünü açmaktadır. Bulgularımız ışığında, O₂ER'nin perioperatif olarak

transfüzyonlarına rehberlik etmedeki değeri göz önüne alındığında, gelecekteki çalışmalar eritrosit transfüzyon tedavisinin bir gruba mevcut standart bakım uygulamalarına göre ve diğer gruba O₂ER hedeflerini içeren bir algoritma eşliğinde kan transfüzyonu yapılacağı bir RKÇ'yi içermelidir. Bu açıdan bir klinik çalışmada ilgili klinik sonuçlar arasında mutlaka transfüzyona maruz kalma, doku oksijenizasyonu ölçümleri, hem gruplar arası hem de grup içi morbidite ve mortalitenin analizi yer almalıdır.

Çalışma bulgularımız ile ciddi benzerlik gösteren bir başka çalışmada, potansiyel olarak zararlı olabilecek gereksiz bir transfüzyondan kaçınmaya yardımcı, kritik O₂ER değerini belirlemek amacıyla Nasser ve ark. pediatrik postoperatif kalp hastalarında kan transfüzyonunun O₂ER ve ScvO₂ üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir (107). Artmış O₂ER grubunda (%40 ila %50 O₂ER), O₂ER ve ScvO₂ değerleri açısından transfüzyon öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır, ancak normal O₂ER grubunda transfüzyon sonrası bu farkın oluşmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ilginç şekilde bu değişiklikler, O₂ER'nin yüksek olduğu, Hb 10 g/dL'nin üzerinde olduğu vakalarda bile gözlenmiştir. Bu durum Hb konsantrasyonunun kan transfüzyonunu yönlendirmek için tek belirteç olarak yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca idrar çıkışında veya laktat seviyesinde transfüzyon ile herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum VO₂ azalması ve O₂ER artışının disoksinin erken belirtileri olduğunu, bu belirteçler ile hipotansiyon ve asidemiden önce daha erken yakalanabileceğini belirten görüşüyle tutarlı olarak görünmektedir. Bu açıdan yazarlar kan transfüzyonu yapıp yapılmayacağına kararı için ne Hb değerinin ne de klinik değerlendirmenin tek başına yeterli olmayacağı sonucuna ulaşmışlardır (107). 2013 yılında Mung'Ayi ve ark. genel bir yetişkin YBÜ'de kan transfüzyonunun O₂ER üzerindeki doğrudan etkisini araştırmışlar, transfüzyon öncesi ve sonrasında O₂ER düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmadığını saptamışlardır (160). Eritrosit transfüzyonunun DO₂'yi ve VO₂/DO₂ dengesini artırıp artırmayacağı, doku oksijenizasyonunun anemiden ne kadar şiddetli şekilde etkilendiğine bağlı olarak değişmektedir (107). Bu çerçevede çalışmamız farklı bir klinik ortamda, eritrosit transfüzyonu ve oksijenasyon parametreleri arasındaki karmaşık etkileşimi ortaya çıkarmaktadır. Çalışma bulgularımız ile CaO₂ ve CcvO₂ düzeylerinde, eritrosit transfüzyonunu

takiben artış kanın O₂ taşıma kapasitesinde kapsamlı bir iyileşme görülmüştür. Ayrıca başlangıç O₂ER, SvO₂ ve AV-O₂ farkında transfüzyon sonrasına göre değişimler özellikle ilgi çekicidir. Verilerimiz, başlangıç O₂ER değerleri daha yüksek olan hastaların, oksijenizasyon optimizasyonu açısından eritrosit transfüzyonundan daha fazla fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bu değişiklikler, kritik hastalarda doku oksijenizasyonunu optimize etme yönündeki daha geniş hedefle uyumlu kritik fizyolojik yanıtları temsil etmekte ve akılcı eritrosit transfüzyonu uygulamalarının önemini vurgulamaktadır. Ancak hasta sonuçları açısından bu yorum herhangi bir klinik anlamlılıkla sonuçlanmamıştır. Yine de bulgularımız ile gözlenen bu incelikli ilişki, kritik hastalarda doku oksijenizasyonunu optimize etmek için transfüzyonun dinamik bir müdahale olarak rolünü yeniden doğrulayarak, O₂ dağıtımına ilişkin anlamlı bilgiler sağlamaktadır. Ancak sadece transfüzyon sonrası 15.dakikada bu değerlendirmenin yapılmış oluşu çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındadır. Gözlemlediğimiz klinik farklılıkların ne kadar süre devam edeceği ve ilerleyen dönemlerde farklı sonuçlar gösterip göstermeyeceği belirsiz kalmıştır.

5.3.2. Mikst Venöz ve Santral Venöz Oksijen Saturasyonu

Yoğun bakımda fizyolojik transfüzyon tetikleyicisi kavramı, anemiye toleransı değerlendirmek için bir araç olarak SvO₂'nin kullanılmasını öneren Adamczyk ve ark.'nın 2007 yılındaki öncü çalışması ile gündeme gelmiştir. Araştırmacılar, genel anestezi uygulanan hastalarda, transfüzyon öncesi yalnızca SvO₂<%70 olan hastalarda eritrosit transfüzyonunun SvO₂'de %5'lik bir artışa neden olabileceğini göstermişlerdir (197). Hemodinamik optimizasyon ve sistemik oksijenizasyon algoritmalarında bu parametrenin kullanıldığı çeşitli klinik çalışmalarda SvO₂ için %65-70'e yakın bir eşik değeri bulunmuştur (132,294). DO₂ ile VO₂ arasında bir dengesizliğe işaret eden ScvO₂'nin %70'in altında olduğu bu kriteri karşılayan hastaların, tüm hasta grubunun sadece yarısını oluşturduğu görülmüştür. Bu açıdan bakıldığında eritrosit transfüzyonu öncesinde ScvO₂ değeri normal kabul edilen (>%70) çalışma dahilindeki %50 hastanın, transfüzyondan fayda görmediği varsayılmaktadır. ScvO₂ tarafından değerlendirilen DO₂/VO₂ dengesinden elde edilen verilere dayanarak bu grupta teorik olarak transfüzyondan

kaçınılabileceği düşünülmektedir. Bunun tersine, ScvO₂ düzeyi düşük (<%70) olan hastaların ise transfüzyondan fayda görecekları varsayılmaktadır. Bununla beraber ScvO₂ %70'in altında kaldığında ve Hb değeri 10 g/dl'nin üzerinde olduğunda intravasküler volüm genişletilmesi, inotropik ajanların uygulanması, SaO₂'de artış ve VO₂'de azalma sağlayacak manevralar gibi tamamlayıcı terapötik müdahalelerin düşünülebileceği belirtilmektedir. Bu açıdan ScvO₂'ye dayalı transfüzyon titrasyonu kavramının klinik durum izin veriyorsa kullanılabilir oluşu mantıklı görünmektedir. Ayrıca ScvO₂ eşik değeri hedefine, her zaman klinik duruma uygun olarak, transfüze edilen hacmin minimum etkili miktarı ile ulaşılması mümkün olabilir. Aynı şekilde bu tutum, transfüzyonun yetersiz olduğu veya ScvO₂ hedefine ulaşamadığı için terapötik bir müdahalenin düşünülmesi gereken durumların tespit edilmesini de sağlama potansiyeline sahiptir (197). Çalışmamızda da her iki hasta grubu için de bahsedilen ScvO₂ eşik değeri uyumlu sonuçlar görülmektedir (O₂ER≤%30 grubu için ortalama ScvO₂ 0.73[0.71-0.76] ve O₂ER>%30 grubu için 0.63[0.60-0.65]). Ayrıca transfüzyon ile ScvO₂ değişimleri incelendiğinde gruplar arasında farklı eğilimlerin görülmesi çalışmamızın değerli bulgularındandır. O₂ER≤%30 grubunda ScvO₂ değeri transfüzyon sonrası (0.73[0.71-0.76]'ten 0.72[0.69-0.74]'ye; p=0,004) anlamlı düşüş gösterirken, O₂ER>%30 grubunda ise transfüzyon ile ScvO₂'de anlamlı düzelme (0.63[0.60-0.65]'ten 0.67[0.64-0.72]'ye; p=0,000) görülmüştür. Bu çerçevede ScvO₂'nin de transfüzyon yeterliliğinin değerlendirilmesi amaçlı kullanımı mantıklı görülmekle beraber, klinik RKÇ'ler ile bulgularımız doğrulanmalıdır. Ayrıca tüm bağımsız değişkenlere yönelik gerçekleştirilen tek değişkenli COX regresyon analizinde ScvO₂<%70 olan hastaların 90 günlük mortaliteyi etkilemediği saptanmıştır (RR=1.045[0.287-3.802; p=0,946). Adamczyk ve ark.'dan farklı olarak hasta gruplarımız düşük ve yüksek ScvO₂ değerlerine göre oluşturulmamış olsa da ScvO₂'nin O₂ER ile benzer bir eğilimi işaret etmesi nedeniyle bulgularımız anlamlı görülmüştür. Ek olarak yüksek O₂ER grubumuzda transfüzyon sonrası hâlâ %70'lik eşik değerin altında bir ortalama ScvO₂ değeri saptamamız, transfüzyon miktarının yeterliliği konusunda acaba fazla kısıtlayıcı mı davranıyoruz sorusunu gündeme getirmiştir. Çalışma dahilinde hastalara düşük O₂ER grubunda ortalama 1[1-2] ve yüksek O₂ER grubunda 1[1-1.5] eritrosit ünitesi verildiği görülmüştür. Grupların bu anlamda farklılık oluşturmaması (p=0,277),

transfüzyon miktarının yeterliliğine yönelik ScvO₂ rehberliğinde bir stratejiye dair merak uyandırmaktadır. Düşük ScvO₂ genellikle yetersiz DO₂'yi göstermektedir, ancak patofizyolojik farklılıklardan daha yüksek değerlerin yorumlanması zor olabilir çünkü bunlar VO₂'nin azaldığını gösterebilir, ancak aynı zamanda uygunsuz DO₂ anlamına da gelebilir (114,295). Bu koşullar altında ek parametrelere ihtiyaç vardır. Bu anlamda çalışmamız SvcO₂, O₂ER, AV-O₂ farkı, P(VA) CO₂ farkı gibi pek çok oksijenizasyon temelli fizyolojik belirteci birlikte değerlendirerek aralarındaki farklılıkları araştırma çabası da içermektedir. Bu potansiyel yaklaşım hem transfüzyonla ilgili hem de komplikasyonlarla bağlantılı potansiyel morbiditelerin azaltılması açısından transfüzyonda tıbbında önemli bir ilerleme sağlama potansiyeline sahiptir. Ancak çalışmamız bu amaçla ScvO₂'yi özel olarak değerlendirmemiş olup, gelecekte gerçekleştirilecek ScvO₂ temelli transfüzyon stratejilerine dair çalışmalara altyapı oluşturacak bir bakış açısı oluşturması nedeniyle değerli bulgulara sahiptir.

Bir başka gözlemsel çalışmada, DO₂ ve VO₂ arasındaki dengeyle ilişkili olan SvO₂'nin, kalp cerrahisi sonrası anemi toleransının değerlendirilmesine yardımcı olabileceğini gösterilmiştir (296). SvO₂'nin daha yüksek olduğu anemi durumunda (%65'in üzerinde), transfüzyonun SvO₂'yi iyileştirmede, tersine, anemi %65'ten düşük bir SvO₂ ile ilişkili olduğunda, transfüzyonun SvO₂'yi en az %5 arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile YBÜ'de transfüzyon insidansında bir azalma sağlandığı da bildirilmiştir (296). Yine benzer amaçla gerçekleştirilen bir başka çalışmada, kalp cerrahisi hastalarında SvO₂ rehberliğindeki transfüzyon stratejisi ile transfüzyon yapılan hasta sayısında %32'lik bir azalma sağlanacağı gösterilmiştir. Bu nedenle SvO₂, makroheminamik parametrelerin ötesinde, acil transfüzyona ihtiyaç duymayan ve bunun yerine anemi için alternatif tedavi alabilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Ek olarak transfüzyon sonrası, akut böbrek hasarı, iskemik ve enfeksiyöz komplikasyonlar, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranlarını her iki grupta benzer olarak saptanmıştır (22). Çalışma sonuçlarımızda bu açıdan gözlenen gruplar arasındaki ScvO₂'deki değişim eğiliminin farklılığı, ScvO₂'nin her anemi epizodunda transfüzyonun yeniden değerlendirilmesine ve bireyselleştirilmiş bir karara katkıda bulunacağını düşündürmektedir. Bunun yanında, ScvO₂'de gözlemlenen ani iyileşme kan transfüzyonunun doğrudan etkisi

veya kalp debisindeki artış ile ilişkili olabilir. Adamczyk ve ark.'nın çalışmasında kalp hızı ve sistolik kan basıncında değişim izlenmemiş ancak farklı olarak Surve ve ark. kalp hızı düşerken CVP'de artış saptamışlardır. Bu değişiklikler ilgili kardiyak debi değişikliklerinden kaynaklanabilir (197,297). Çalışmamızda yer alan hasta popülasyonunda kardiyak debi ile ilgili değerlendirme yapamıyor oluşumuz önemli kısıtlılıklarımızdandır. Ancak bunun yanında makrohemodinamik değişkenlerin takibi ve CVP monitörizasyonu ile fikir yürütmeye yardımcı olacak bazı bulgulara sahibiz. Bu anlamda transfüzyon sonrası hastalarda kalp hızı değişimi görülmezken, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ortalama arter basıncında artış gözlenmiştir. Bununla birlikte CVP düzeyleri de her iki grup için transfüzyon ile anlamlı artış göstermiştir. Ek olarak bu değişim oranları gruplar arasında farklılık oluşturmamıştır. Bu bulgular eşliğinde oksijenizasyon parametrelerindeki iyileşme sonuçlarımızın, transfüzyondan mı yoksa transfüzyonun oluşturduğu kardiyak debi artışından mı kaynaklandığı ayırt edilemez. Ancak her iki durumda da ortak şekilde, transfüzyon ile DO₂'de iyileşme sağlanmış olacağı sonucuna ulaştırmaktadır.

Günümüzde yoğun bakım tıbbında, ScvO₂ makul derecede doğru bir ikame olarak giderek daha fazla SvO₂ yerine kullanılmaktadır (142). ScvO₂'nin sınırlamalarından biri, bölgesel düzeyde ve dolayısıyla kalp kasında DO₂ ve VO₂ yetersizliği olasılığını hesaba katmamasıdır (298). Ayrıca sepsis veya sistemik inflamasyon gibi O₂ ekstraksiyonunun bozulduğu durumlar ScvO₂'yi güvenilir hale getirebilir (22). Normalde fizyolojik yanıt, hücrel VO₂'yi sürdürmek için kalp debisini ve O₂ER'yi arttırmak üzerine düzenlenmektedir (114). Ancak kritik hastalarda bu yanıtlar değişebilir. Özellikle mitokondriyal fonksiyonun değiştiği inflamatuvar süreçlerde hücrel VO₂'deki artışın derecesini tahmin edememektedir (299). Üstelik Hb ile mitokondri arasındaki O₂ transferi mikrosirkülasyonda gerçekleşir ve bu durum kritik hastalarda zaten değişmiş olarak gösterilmiştir (261,270,299). Bununla birlikte, özellikle septik şok gibi doku O₂ ekstraksiyonunun bozulduğu durumlarda, ScvO₂ sıklıkla doku hipoksisine rağmen yüksek kalır (79). Doku hipoksisinin olağan göstergeleri olan kan laktat düzeyi ve ScvO₂'nin eritrosit transfüzyonunu yönlendirmek için belirli referans değerleri çeşitli çalışmalarla rapor edilmiştir (197,269,297). Ne yazık ki, bu göstergeler, sitopatik hipoksi ve adrenerejik uyarım gibi bazı faktörler tarafından etkilenebilmektedir, bu durumda hücrel

hipoksiye yanıt olarak mutlak sekonder anaerobik metabolizmayı yansıtmaya değerlilikleri sorgulanabilir hale gelmektedir (300). Bu koşullar altında, bir transfüzyon tetikleyicisi olarak ScvO₂'nin kullanımı kısıtlanmaktadır. Buna ek olarak ScvO₂, koroner sinüslerden venöz dönüşü hesaba katmaz. Bu unsur, birçok yazar tarafından pulmoner arterde ölçülen SvO₂ ile ScvO₂ arasında bulunan farkı açıklamaktadır (141,142,301). SvO₂ ve ScvO₂ arasında genellikle %5 ila 8'lik bir pozitif aralık bulunur ve bu durum özellikle dolaşım yetersizliği durumlarıyla daha da kötüleşebilir (141). Bununla birlikte ScvO₂'nin, vücudun alt kısmından ziyade üst kısmındaki O₂ dengesini yansıtmaması, yani hepatosplanknik ve renal bölgelerden (inferior kaval venöz dönüş) kalbe ve beyne doğru kan akışlarının yeniden dağıtılması gibi durumlarda kullanışlılığı kısıtlanmaktadır (113,302). Yine de tam sayısal eşdeğerlik olmamasına rağmen ScvO₂ ve SvO₂ arasında tatmin edici bir korelasyon bulunmaktadır (141). Gerçekleştirilen çalışma koşullarında, SaO₂ ve VO₂'nin stabil olduğunu ve düşük ScvO₂'nin kalp debisinin düşük Hb düzeyini telâfi etmediği anlamına geldiğini varsayabiliriz. Bu anlamda gruplar arasındaki makrohemodinamik veriler benzer olarak saptanmıştır ancak önemli kısıtlılıklarımızdan bir tanesi olarak kalp debisi monitörizasyonu olmayışını belirtmek gereklidir. Bununla beraber transfüzyonun kardiyak ön yükü de optimize etmiş olabileceğini göz ardı edemeyiz, ancak gruplarımız arasında CVP arasında fark saptanmayışı ön yük açısından hasta popülasyonumuzun benzer olduğu anlamına gelmektedir. Günümüzde yoğun bakım tıbbında daha az invaziv ve risksiz girişimlerin tercih edilmesi nedeniyle, rutin kardiyak debi ölçümü, pulmoner arter kateterizasyonu gibi tekniklerden uzaklaşmaktadır. Bu anlamda SvO₂ yerine, ScvO₂ ile hesaplamaları yapmamızın ve klinik anlamlılık arayışımızın kısıtlılığının farkında olmakla birlikte, bu kısıtlılıkla ilgili çalışma metodolojimizi güçlendirmek için önemli koşullar oluşturduk. Öncelikle akut kalp yetmezliği veya akut miyokard infarktüsü kliniğindeki hastalar, solunum yetmezliği veya ciddi hipoksemi ile takip edilen hastalar, ARDS kliniğindeki hastalar, septik şok kliniğindeki hastalar ve hemodinamik olarak stabil olmayan VIS önemli derecede yüksek hastaları, ciddi derecede SvO₂ ve ScvO₂ ilişkisini bozacak hasta grupları olarak değerlendirilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Ek olarak santral venöz kateterizasyon yeri uygun olmayan ya da uygun şekilde doğrulanmayan hastaları sonuçlarda tutarsızlık oluşturabileceği

düşüncesi ile izlem sırasında kayıp olarak bildirilerek analize dahil edilmemiştir. Bu durum uygunluk için değerlendirilen 167 hastanın 45'inin hariç tutulmasına ve 11 hastanın analize dahil edilmemesine neden olsa da sonuçlarımızın tutarlı oluşuna katkıda bulunduğu ve çalışmamızın gücünü arttırdığı düşüncesindeyiz.

Klinik pratikte DO_2/VO_2 dengesinde anemiye bağlı değişiklikleri tespit etmek için $ScvO_2$ 'deki değişiklikleri kullanmanın değeri ise hâlâ belirsizdir. Bu nedenle Kocsi ve ark. 2012 yılında, bir hayvan çalışması ile izovolemik anemi oluşturularak değerlendirilen $ScvO_2$ 'nin DO_2/VO_2 dengesinin hassas bir göstergesi olarak saptandığı ve dolayısıyla tedavi için rasyonel bir rehber görevi görebileceği bildirilmiştir (303). Ayrıca araştırmacılar Hb düzeyindeki sürekli ve anlamlı düşüşe rağmen VO_2/DO_2 değerinin yalnızca 3.ölçüm zamanından itibaren anlamlı düzeyde artarak %30'luk fizyolojik eşiği aştığını saptamışlardır. $ScvO_2$ 'deki değişiklik ise VO_2/DO_2 ile benzer bir model sergileyerek 4.ölçüm zamanından sonra %70'in altına düşmüştür. Bu bulgular klinik çerçevede değerlendirilecek olursa Hb konsantrasyonlarının azaldığı ancak 4.ölçüm zamanından sonra $ScvO_2$ kan transfüzyonunun bir belirleyicisi olabilir. Ancak Hb, kılavuzlar ile önerilen transfüzyon eşiğinin oldukça altındaki bir seviyeye düşene kadar VO_2/DO_2 'nin bozulduğuna dair hiçbir bulgu bulunamamıştır. $ScvO_2$ 'nin izovolemik anemide O_2ER 'deki değişiklikleri yansıttığı ve telâfi edici mekanizmaların başarısız olduğu, DO_2 'nin azalmaya başladığı noktayı tek başına Hb konsantrasyonuna kıyasla daha iyi tanımlayabileceği sonucuna varılmıştır (303). Themelin ve ark. 2021 yılındaki benzer metodoloji ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, eritrosit transfüzyonunun hücrel metabolizma fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak laktat konsantrasyonları, $ScvO_2$ veya SvO_2 ve $P(VA) CO_2$ farkı dahil olmak üzere sistemik oksijenizasyon parametreleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışmalarında 62 hastaya uygulanan 105 eritrosit transfüzyonu epizodu sonrasında tüm hastalarda Hb konsantrasyonu 7.4[7.0-7.8] g/dl'ten 8.4[7.7-8.9] g/dl'ye, $ScvO_2$ %65[%59-%73]'ten %69[%62-%75]'ye transfüzyondan sonra artış göstermiştir (tamamı için $p<0,001$). Ayrıca transfüzyondan sonra yalnızca başlangıçtaki $ScvO_2$ değeri %70'ten az olan hastalarda (%62[%56-%65]'den %66[%61-%71]'ye; $p<0,001$) iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Ek olarak $ScvO_2<70$ olan bu grupta $P(V-A) CO_2$ farkı, laktat konsantrasyonları ve kardiyak indeks/ O_2ER oranının transfüzyondan sonra

değişmediği ve kardiyak fonksiyon, sepsis veya vazopressör tedavisinin bu sonuçları etkilemediği gözlenmiştir (83). Benzer sonuçlar Zeroual ve ark. tarafından bir başka çalışmada 53 kardiyotorasik cerrahi geçiren yoğun bakım hastasında da gözlenmiştir. Ortalama iki ünite eritrosit transfüzyonundan sonra ScvO₂ yalnızca başlangıç ScvO₂'si %65 veya daha az olan hastalarda artış gösterdiği saptanmıştır (296). Surve ve ark. nörokritik YBÜ'ye kabul edilen hastalarda prospektif, gözlemsel, transfüzyon sonrası ScvO₂ değişikliklerini değerlendirdikleri 2016 yılındaki çalışmalarında transfüzyon sonrasında Hb, ScvO₂ ve tüm hemodinamik parametrelerde anlamlı iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Bununla birlikte ScvO₂ değişiklikleri, transfüze edilen ünite sayısı (p=0,039), transfüzyon öncesi Hb düzeyi (p=0,010), ScvO₂ (p=0,001) ve PcvO₂ (p=0,001) ile anlamlı düzeyde korelasyon göstermiştir. ScvO₂ ve Hb konsantrasyonu ile eritrosit transfüzyonunu takiben 24 saat içinde ScvO₂'de %5 veya daha fazla bir artış olasılığı arasında bir ilişki bulunmuştur. ROC analizi sonucunda O₂ iletimi açısından transfüzyon ihtiyacını tahmin etmek için başlangıç ScvO₂ ve Hb'nin optimum kesme değerleri sırasıyla %70 ve 8.6 g/dl olarak saptanmıştır. Bu nedenle yazarlar başlangıçtaki ScvO₂<%70'yi beyin hasarı olan hastalarda transfüzyon ihtiyacına karar vermede yararlı bir fizyolojik tetikleyici olarak yorumlamışlardır (297). Yine Surve ve ark. 2019 yılına ait sistematik derlemelerinde belirli bir eşik değerinde Hb düzeyini, ScvO₂ ile karşılaştırıldığında daha zayıf bir belirleyici olarak saptamışlardır. Ek olarak çalışmalarının en önemli kısıtlılıklarını sistemik oksijenizasyonun bir göstergesi olan ScvO₂'deki iyileşmenin bölgesel serebral oksijenizasyonda iyileşme anlamına gelip gelmediği, StO₂ veya PtiO₂ kullanılarak değerlendirilememesi olarak belirtmişlerdir (304). Bu anlamda çalışmamızın NIRS eşliğinde serebral doku oksijenizasyonunu da değerlendiriyor oluşu güçlü yanlarından. Tüm bu bulgular ışığında yoğun bakım hastalarına transfüzyon kararlarında Hb konsantrasyonuna ek olarak ScvO₂'nin olası rolü önem kazanmaktadır. Ancak bu çalışmalar çoğunlukla ScvO₂ ile ilişkili transfüzyon stratejilerinin, morbidite veya mortalite üzerindeki etkileri bildirmektedir. Çalışmamız da bu açıdan gruplar arasındaki morbidite ve mortalite sonuçları bildiriliyor olsa da esas olarak transfüzyondan doku oksijenizasyonu anlamında fayda görecektir hastaların araştırılması bu anlamda literatürden farklı ve değerli görülmektedir.

Vallet ve ark.'nın 2007 yılında gerçekleştirdikleri prospektif gözlemsel çalışmada ScvO₂ eşik hedefi ile Fransız kan transfüzyonu tavsiyeleri ve anestezi uzmanlarının transfüzyon kararının ne kadar ilişkili olduğu araştırılmıştır. Fransız Yoğun Bakım Tıbbi Derneği tarafından 2003 yılında, kardiyak ve septik hastalar dışında eritrosit transfüzyonu için Hb eşik değeri 7 g/dl olarak belirlenmiştir. Ayrıca transfüzyon kararı Hb konsantrasyonunun yanında ilişkili klinik duruma da dayanmaktadır. Gözlemsel çalışma sırasında transfüzyon kararı hastadan sorumlu anestezi uzmanı tarafından verilmiştir. 60 hastanın 53'ünde eritrosit transfüzyonu uygulanmış olup hastalar transfüzyon öncesinde ScvO₂<%70 ve ScvO₂≥%70 olarak iki gruba sonrasında ise gruplar transfüzyon derneği önerisi olan ve olmayan olarak kendi içlerinde ikiye ayrılmıştır. Bu dört gruptaki hastaların Hb düzeylerinde benzer oranda bir artış sağlandığı, ancak ScvO₂ seviyelerinin yalnızca transfüzyon öncesi <%70 ve öneri olan grupta artış gösterdiği saptanmıştır. Makrohemodinamik verilerin transfüzyon kararına yardımcı olma konusunda hiçbir değeri bulunmamakla birlikte ScvO₂<%70 ve öneri olan grupta, sistolik arter basıncı ve kalp hızı çarpımıyla elde edilen bir sonuç ile ilişki saptanmıştır. Çalışmanın en ilgi çekici bulgusu ise ScvO₂<%70 olan ancak transfüzyon önerisi bulunmayan grubun %22.6'sının DO₂/VO₂ ilişkisine göre transfüzyondan fayda gördükleri sonucuna ulaşılmıştır. Bu hastalarda transfüzyon önerisi olmamasına rağmen aneminin gereksiz risklerine hastaların maruz bırakıldığı düşünülebilir. Ayrıca hâlâ bazı hastalar transfüzyon sonrası ScvO₂ %70'in altında kalmaya devam etmiş olup, bu grupta tek eritrosit ünitesinin yetersiz kaldığı düşünülebilir. ScvO₂≥%70 ve transfüzyon önerisi bulunan grupta ise hastaların %24.5'i VO₂/DO₂ oranı yeterli olmasına rağmen eritrosit transfüzyonu almıştır. Bu hastalarda gereksiz fazla transfüzyon uygulandığı düşünülebilir (79). Vallet ve ark.'nın çalışmasına benzer bulgular üreten çalışmamız eşliğinde ScvO₂'nin bir RKÇ ile araştırılmaya değer olduğunu düşünmekteyiz. Transfüzyon kararının Hb eşik değerine göre verileceği bir kontrol grubu ve ScvO₂<%70 eşik değerine göre transfüzyon kararının verileceği bir ScvO₂ hedefe yönelik grupta transfüzyon sonuçlarının karşılaştırılması ile eritrosit transfüzyonları daha etkili hale getirilebilir.

5.3.3. Arteriyo-venöz Oksijen Farkı

Literatürde çoğu oksijenizasyon temelli parametrenin transfüzyon ile değişimini göstermesi açısından değerli görülen Cavalcante ve ark. akut kanaması olmayan hastalarda eritrosit transfüzyonunun hemodinamik ve oksijenizasyon değişkenleri üzerindeki etkileri değerlendirdikleri sistematik derlemede, DO₂'nin incelenen on çalışmanın sekizinde tutarlı bir şekilde arttığını, SvO₂ veya ScvO₂'nin incelenen çalışmaların sadece üçünde transfüzyon sonrası anlamlı bir artış gösterdiğini, beşinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığını, O₂ER'nin incelenen beş çalışmanın dördünde azalma ile ilişkili bulunduğunu, ayrıca VO₂'nin sekiz çalışmanın sadece birinde anlamlı bir artış ile ilişkili olduğu bildirmişlerdir. Postoperatif kardiyak cerrahi hastalarında ise ortalama kardiyak indeksin önemli ölçüde değişmediği, bunun yanında DO₂, SvO₂ veya ScvO₂'nin arttığı, O₂ER'nin azaldığı ve VO₂'nin değişmediği bulunmuştur (134). Transfüzyondan sonra ortalama DO₂'de artış (96.8 ml/dk/m²; %95 GA 71.1–122.5; p<0,01), ortalama SvO₂ veya ScvO₂'de artış (%2.9; %95 GA 2.2–3.5; p<0,01) ve ortalama O₂ER'de azalma (%3.7; %95 GA –4.4--3.0; p<0,01) saptanmıştır. Ayrıca ortalama AV-O₂ farkı (0.1 ml/dl; %95 GA 0.0–0.2; p=0,03) transfüzyondan sonra artmış ve VO₂'de artış (4.9 ml/dk/m²; %95 GA 0.9–9.0; p=0,02) saptanmıştır. Ek olarak ortalama kan laktat düzeyinde azalma (0.02 mmol/l; %95 GA –0.04-0.00; p=0,02) saptanmıştır. Sepsis olan ve olmayan hastalarda yapılan alt grup analizlerinde ise ortalama AV-O₂ farkının septik olmayan hastalarda arttığı ancak septik hastalarda artmadığı, ayrıca ortalama VO₂'nin yalnızca septik hastalarda arttığı gözlenmiştir. Bu bulgunun özellikle sepsisli hastalarda mevcut olması, transfüzyonun sepsisli bazı hastalarda hücresel oksijenizasyondaki değişiklikleri tersine çevirmeye yardımcı olabileceği ihtimalini arttırmaktadır (134). Çalışmamız sonucunda da eritrosit transfüzyonunu takiben AV-O₂ farkındaki artışa yönelik dikkate değer bir eğilim saptanmıştır. Bu artış, dokular tarafından artan O₂ ekstraksiyonunun bir göstergesi mi yoksa eritrosit transfüzyonunun hem CaO₂ hem de CcvO₂ düzeylerinde ciddi bir artışa yol açması sonucu mu görülmektedir sorusunu gündeme getirmektedir. Çeşitli çalışmalarda yüksek AV-O₂ farkının bir transfüzyon tetikleyicisi olarak kullanımı önerilse de, transfüzyon ile bazale göre yükselme eğilimi dinamik bir parametre olarak transfüzyon yeterliliğinin kullanımını sınırlamaktadır (20). Çalışmamız ile eritrosit

transfüzyonunun O_2 dağıtımı üzerindeki etkisinin niceliksel bir ölçüsü olarak O_2ER ve $AV-O_2$ farkındaki değişim, doku oksijenizasyonunu optimize etme kapasitesini yansıtması amacıyla değerlendirilmiştir. Bu çerçevede O_2ER 'de gözlemlenen değişiklikler, eritrosit transfüzyonunun O_2 taşıma kapasitesini güçlendirdiği ve dokular tarafından O_2 'nin daha verimli bir şekilde kullanılmasını kolaylaştırdığı temel prensibiyle uyumlu görülmektedir. Ancak $AV-O_2$ farkındaki değişim için aynı yorumda bulunulamaz. Çalışmamızda düşük O_2ER grubunda transfüzyon sonrası $AV-O_2$ farkı anlamlı artış gösterirken, yüksek O_2ER grubunda ise transfüzyon ile $AV-O_2$ farkı değişimi görülmemiştir. Bu anlamda gruplarımız, Fogagnolo ve ark.'nın (20) çalışmalarında bildirdikleri 3.7 ml eşik değeri ile uyumlu görülse de ($O_2ER \leq \%30$ grubu için ortalama $AV-O_2$ farkı 2.64 ± 0.43 , $O_2ER > \%30$ grubu için 3.85 ± 0.47), transfüzyon sonrası değişimleri ile klinik yorumda bulunmak güçtür.

Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, eritrosit transfüzyonu stratejisini $AV-O_2$ farkına dayandıran bir prensibin klinik sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir. Yazarlar çalışmalarında $AV-O_2$ farkının $ScvO_2$ 'den daha iyi bir prognostik faktör olduğunu ve $AV-O_2$ farkının DO_2/VO_2 oranı için $ScvO_2$ 'den daha doğru bir predikte edici belirteç olduğunu bildirmişlerdir (20). Yine bir başka çalışmada Squara ve ark. tarafından $AV-O_2$ farkı SvO_2 'den daha doğru bir tahmin edici olarak belirtilmiştir (305). Ayrıca Mekontso-Desap ve ark. tarafından doku hipoksisini öngörmede $AV-O_2$ farkının $ScvO_2$ 'den iyi sonuç verdiği gösterilmiştir (306). Ek olarak, Dubin ve ark. ile Krantz ve ark.'nın çalışmalarında ise $AV-O_2$ farkının, gereksiz transfüzyonun iyi bilinen bir nedeni olan hemodilüsyonla güçlü bir ters ilişki gösterirken (307), $ScvO_2$ ile göstermediği bildirilmiştir (308). 2020 yılında Fogagnolo ve ark. $AV-O_2$ farkı ile yönlendirilmiş transfüzyon stratejisi ile ilgili çalışmalarında, iki grup arasında Hb düzeylerinde istatistiksel bir fark olmamasına rağmen, $AV-O_2$ farkında büyük bireysel değişkenlikler gözlenmiştir. Tüm popülasyonun ortanca $AV-O_2$ farkı 3.7 ml olarak belirlenmiş olup, buna göre hastaların %54'ünün uygun bir transfüzyon stratejisi ile %46'sının ise uygun olmayan bir transfüzyon stratejisi ile yönetildiği gözlenmiştir. Buna göre oluşturulmuş $AV-O_2$ farkı rehberliğindeki uygun ve uygun olmayan transfüzyon stratejisi gruplarının mortalite oranları farklı saptanmıştır (%24 ve %44; OR=0.39; %95 GA 0.21-0.75; p=0,004) (20). Bununla beraber sağkalım gösteren ve

göstermeyen hastalar arasında eritrosit transfüzyon oranı önemli ölçüde farklı bulunmamıştır. Çalışmalarının en dikkat çeken sonucu olarak, ROC analiziyle belirlenen mortaliteyi predikte etmek için en iyi AV-O₂ farkı eşiklerini (transfüzyon yapılan hastalarda 3.6 mL ve transfüzyon yapılmayan hastalarda 3.5 mL) olarak belirlendiğinde, transfüzyonun uygunluğu ile 90 günlük mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (HR=0.46; %95 GA 0.27-0.77; p=0,004). Ek olarak uygun transfüzyon stratejisi, bağımsız olarak mortalitenin azalması ile de ilişkilendirilmiştir (HR=0.51; %95 GA 0.30-0.89; p=0,01). Ayrıca AV-O₂ farkının 90 günlük mortaliteyi transfüzyon yapılmış (AUROC=0.656) ve yapılmamış (AUROC=0.630) hastalarda orta derecede doğrulukla öngördüğü saptanmıştır. AV-O₂ farkına göre uygunsuz strateji olan hastalarda eritrosit transfüzyonlarının daha yüksek mortalite ile ilişkili olması, oksijenizasyon parametreleri bozulmamış hastalarda transfüzyonun zararlı etkileri olabileceği hipotezini güçlendirmektedir. Çalışmamızda bu anlamda uygun ve uygun olmayan grupları yüksek ve düşük O₂ER değerine sahip hastalar olarak değerlendirecek olursak, 7, 28 ve 90 günlük mortalite oranları benzer saptanmıştır (sırasıyla p=0,618; p=0,127; p=0,487). Ayrıca mortalite gelişen hastalar için mortalite günü, transfüzyon sonrası ortalama 15[10-31] ve 13.5[9-22]; p=0,434 olarak bulunmuştur. Bu durum yoğun bakım ortamındaki çok sayıdaki etkenin mortalite üzerine etkisinin bulunduğu ve sadece kan transfüzyonu üzerindeki etkinin saptanmasının zor olduğu hipotezimizle uyumaktadır. Bu nedenle gerçekleştirdiğimiz çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile de 90 günlük mortalite üzerinde etkisi saptanan tek bağımsız değişken, transfüzyon günü SOFA skoru olarak saptanmıştır (Ayarlanmış OR=1.375; %95 GA 1.071-1.765; p=0,013). Bununla birlikte çalışma gruplarında transfüzyon öncesi ortalama AV-O₂ farkı değerleri Fogagnolo ve ark.'nın çalışmalarında (20) bildirdikleri sonuca uygun görülmüştür (O₂ER≤%30 grubunda 2.64±0.43 ve O₂ER>%30 grubunda 3.85±0.47; p=0,000).

Yazarlar çalışmaları ile ayrıca, uygun strateji grubundaki hastalarda uygunsuz strateji grubuna kıyasla daha az hastada akut böbrek hasarı geliştiğini de bildirmişlerdir (%26 ve %13; p=0,06). Bu açıdan akut böbrek hasarının uygun stratejiden ziyade uygun olmayan stratejiyle ilişkili olduğu yönünde bir eğilim görülmektedir (20). Renal O₂ talebinin yüksek olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla

DO₂ ve VO₂ arasındaki dengesizliğe karşı özellikle duyarlı olabilir. Bununla beraber kritik hastaların SOFA skorları açısından uygun transfüzyon stratejisi uygulanan hastalarda diğer hastalara göre daha hızlı azaldığı saptanmıştır (p=0,019) (20). Bu durum uygun bir transfüzyon stratejisi uygulanan hastalarda organ fonksiyonlarının daha iyi iyileştiğini anlamına gelebilir. Çalışmamızda da genel hasta popülasyonunun SOFA skorları, YBÜ'ye başvuru anında, çalışmaya dahil edildikleri günde ve transfüzyon sonrası 5.günde gruplar arasında benzer olarak görülmüştür. Ancak gruplar arasında SOFA skorları arasında iyileşme açısından farklılık saptanmamıştır. Ek olarak gruplar arasında akut böbrek yetmezliği gelişimi ve hemodiyaliz gereksinimi açısından farklılık saptanmamıştır. Ancak bu konuda çalışma metodolojimizin Fogagnolo ve ark.'dan farklı oluşuna ve uygun bir transfüzyondan kaçınma grubumuzun olmayışına dikkat çekmek önemlidir. Nitekim aynı çalışmada mortaliteyi öngörmeleri açısından AV-O₂ farkı, ScvO₂ ve O₂ER ayrı ayrı değerlendirilmiş olup, ROC analizi sonuçları ScvO₂ için transfüzyon yapılmışlarda (AUROC=0.489) ve transfüzyon yapılmamışlarda (AUROC=0.440); O₂ER için transfüzyon yapılan hastalarda (AUROC=0,623) ve transfüzyon yapılmayan hastalarda (AUROC=0.619) olarak saptanmıştır. Bu açıdan AV-O₂ farkı, bu parametrelere göre mortalitenin daha iyi bir tahmin edicisi olarak bildirilmiştir. Ek olarak O₂ER temel alınarak uygun bir strateji de (%29 eşik değeri) bağımsız olarak daha düşük 90 günlük mortaliteyle (OR=0.44; %95 GA 0.23-0.86; p=0,02) ilişkilendirilmiştir ancak ScvO₂ temelli uygun strateji (%71,5 eşik değeri) ile mortalite ilişkisi (OR=0.60; %95 GA 0.32–1.13; p=0,11) saptanmamıştır (20). Her ne kadar çalışmamız esas olarak O₂ER'nin transfüzyon ile değişimini araştırmayı amaçlasa da ek olarak ScvO₂, AV-O₂ farkı gibi diğer oksijenizasyon parametreleri de detaylı olarak incelenmiştir. Bu amaçla benzer şekilde klinik sonuçları predikte etme yetenekleri açısından karşılaştırılan AV-O₂ farkı, ScvO₂ ve O₂ER, ROC analizi ile karşılaştırılmıştır. 28 ve 90 günlük mortaliteyi tahmin etme yetenekleri açısından fark saptanmazken, 7.gün mortalite açısından ise ScvO₂ negatif prediktif bir gösterge olarak saptanmıştır (AUROC=0.193; %95 GA 0.000-0.400; p=0,040). Ayrıca transfüzyon sonrası erken dönem komplikasyonları öngörme yetenekleri açısından da bu üç parametre değerlendirildiğinde, ScvO₂, erken dönem gastrik intolerans (AUROC=0.698; %95 GA 0.549-0.846; p=0,021) için AV-O₂ farkı ve O₂ER'ye göre

daha iyi prediktif olarak saptanmıştır. Bu anlamda bulgularımız gözlemsel bir çalışma olması nedeni ile yorumlama açısından kısıtlılıklara sahiptir. Değerlendirilen belirteçlerin rehberliğinde uygulanacak bir kan transfüzyon stratejisinin, kontrollü normal bakım sonuçları ile karşılaştırılması ve belirlenecek klinik sonuçları öngörme yetenekleri açısından değerlendirilmesi klinik yorum için daha uygun olacaktır.

5.3.4. Veno-arteriyel Parsiyel Karbondioksit Basıncı Farkı

Şok durumlarında sistemik hemodinamik parametrelerin normalleşmesinden sonra anaerobik metabolizmanın tanımlanması oldukça zordur. Doku hipoksisi durumunda anaerobik metabolizmadan kaynaklanan VO_2 'ye kıyasla daha fazla CO_2 üretimi gerçekleşmektedir. Bu, anaerobik olarak üretilen protonların (yani laktik asit ayrışması, ATP hidrolizi) HCO_3^- ile tamponlamasıyla sonuçlanır. Bu açıdan P(VA) CO_2 farkı/AV- O_2 farkı oranı, kritik hastalarda anaerobik metabolizmanın ve hücrel hipoksinin iyi bir belirteci olarak çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (19,306). Bu anlamda hem makrovasküler hem de mikrovasküler düzeydeki metabolik olaylar hakkında bilgi sağlayabilme kapasitesine sahiptir (19,300,306). Literatüre bakıldığında, septik şok hastalarında transfüzyon tetikleyicisi olarak P(VA) CO_2 farkı/AV- O_2 farkı oranının sonuçlar üzerindeki etkisini üzerine devam eden bir çalışma görülmektedir. Çalışma protokolü ile bildirilen amaç, P(VA) CO_2 farkı/AV- O_2 farkı oranını transfüzyondan önce ve bir saat sonra değerlendirerek, gruplar arasındaki yoğun bakım mortalite farkının araştırılmasıdır. Ayrıca ikincil amaçları, P(VA) CO_2 farkı/AV- O_2 farkı oranı için bir kesme değeri ROC analizi sonucu Youden indeksi ile elde edilmesidir (309). Bu anlamda çalışma metodolojimize benzer bir çalışmanın farklı bir oksijenizasyon temelli transfüzyon stratejisi için yapılması ilgi çekicidir ve çalışma sonuçları merakla beklenmektedir. Ancak her ne kadar benzer çalışma ortamına ve yöntemine sahip olsak da transfüzyon ile ilgili yapılan bir çalışma için birincil amaç olarak mortalitenin belirlenmesi özellikle çok faktörlü yoğun bakım ortamında tartışmalıdır. Bu nedenle gözlemsel çalışmamız ile belirlenen birincil amaç O_2ER 'deki değişim oranının belirlenmesi, ikincil amaçlar ise transfüzyon ilişkili olaylar ve mortalitenin belirlenmesi olarak vurgulanmıştır. Nitekim gözlemsel çalışma bulgularımız bu anlamda mantıksal bir zemin oluşturma

amacını taşımaktadır. Bu gelecekteki oksijenizasyon parametreleri rehberliğinde RKÇ'lerin önünü açma potansiyeline sahiptir.

Çeşitli çalışmalarda, P(VA) CO₂ farkının global oksijenizasyon yeterliliğinin bir belirteci olarak kullanılabileceği ve VO₂ sabit kalırsa kalp debisinin yeterliliğini yansıtacağı bildirilmiştir (19,21). Themelin ve ark. ScvO₂'si %70'in altında olan hastalarda P(VA) CO₂ farkını anlamlı derecede daha yüksek ancak ScvO₂'nin aksine transfüzyondan sonra değişmemiş olarak saptanmıştır. Bu nedenle kan transfüzyonu kararında kullanımı belirsiz görülmüştür (83). Bunun yanında bir başka çalışmada ise Kocsi ve ark. tarafından 2014 yılında, hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel izovolemik anemide alternatif transfüzyon tetikleyicilerin değişimi araştırılmıştır. Splenektomiden sonra, anestezi altındaki deneklere beş aşamada kontrollü kanama uygulanarak, her aşamada tahmini başlangıç toplam kan hacminin yaklaşık %10'u alınarak eşit hacimde kolloidle değiştirilmiştir. Kanamanın her aşamasında Hb'de önemli bir düşüş meydana gelmiş olmasına rağmen, O₂ER sadece 3.zaman noktasından sonra önemli ölçüde artış göstermiştir. Benzer şekilde ScvO₂'de ise 4.zaman noktasından %70'lik fizyolojik eşiğin altına düşüş saptanmıştır. Bununla birlikte 4.zaman noktasında P(VA) CO₂ farkı önemli ölçüde artış görülmüş, ayrıca bu artış VO₂/DO₂ ve ScvO₂ ile iyi bir korelasyon göstermiştir. Bu izovolemik anemi hayvan modelindeki sonuçlar ile ScvO₂'nin yanı sıra, hem P(VA) CO₂ farkı hem de P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkının, VO₂/DO₂'de artışa neden olan anemideki değişikliklerle iyi korele olduğu gösterilmektedir. EK olarak O₂ER, 3.zaman noktasında artmaya başladığında, bunu ScvO₂'de bir azalma, P(VA) CO₂ farkı ve P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkı oranında bir artış izlemiştir. Ancak P(VA) CO₂ farkı, P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkı oranı ve laktat düzeyi, ROC analiziyle ortaya konulan VO₂/DO₂'de %30 üzerine çıkan artışı tespit etmede yetersiz olarak saptanmıştır. Bununla birlikte anemi, ancak 3.zaman noktasından sonra VO₂/DO₂'nin %30'un üzerine çıkmasına neden olmuş, bunu takiben SvO₂ ve ScvO₂'de anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Çalışmanın en ilginç bulgusu ise PvCO₂'de herhangi bir değişiklik olmadan son 2 zaman noktasında P(VA) CO₂ farkının artmasıdır. Bu farklılığın olası nedenlerinden biri izovolemi nedeniyle sistemik dolaşımdaki düşük akışı önlemek için kalp debisinin korunmasıdır ve bu durum değişmeyen laktat düzeyleriyle de desteklenmektedir (310). Deneysel anemi ile gerçekleştirilen bu çalışma ile uyumlu

şekilde çalışmamızda transfüzyon ile PcvCO₂ değerlerinde her iki grupta da anlamlı değişim görülmez iken, farklı olarak P(VA) CO₂ farkı (5.45[3.20-7.20] ve 4.00[2.50-6.85]; p=0,029) ve P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkı oranı (2.09[1.26-3.01] ve 1.34[0.75-1.94]; p=0,000) için O₂ER≤%30 grubunda anlamlı azalma saptanmıştır. O₂ER>%30 grubunda da değerler azalma eğilimde saptansa da istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Aslında bu anlamda diğer oksijenizasyon parametrelerindeki iyileşme sonuçlarına zıt yorumlara neden olmaktadır. ScvO₂ ve O₂ER gibi diğer parametrelerde başlangıç oksijenizasyon değerleri kötü olan hastalarda transfüzyon ile iyileşme saptanırken, P(VA) CO₂ farkı ve P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkı oranı için bu başlangıç oksijenizasyon değerleri iyi olan hastalarda daha anlamlı iyileşme olarak saptanmıştır. Bu durumun üç potansiyel nedeni olabilir. İlk olarak anaerobik solunum sırasında laktik asidin HCO₃⁻ ile tamponlanması gerektiğinde veya aerobik solunum altında zayıf perfüze dokularda akış durgunluğu CO₂ birikimine neden olduğunda P(VA) CO₂ farkı daha yüksek saptanabilir (311,312). Çeşitli çalışmalarda, iskemi sırasında P(VA) CO₂ farkında artışın, hipoksemiden ziyade azalan kan akışı ve bozulmuş CO₂ klirensi ile ilişkili olduğu görülmektedir (312). İkinci olarak, kritik oksijenizasyon düzeyi olarak belirlediğimiz O₂ER eşik değeri %30 yüksek kalmış olabilir ve %30 altındaki kötü oksijenizasyon hastalarını kaçırmış olma ihtimalimiz bulunmaktadır. Üçüncü potansiyel neden ise superior vena cava ve sağ atriyal bileşke, hastanın serebral, kardiyak ve pulmoner perfüzyonundaki anlık değişimlerden çok farklı şekilde etkilenebilmektedir. Bu durum anlık metabolizma değişimleri ve CO₂ üretim farklılıklarından etkilenmiş olma potansiyeline sahiptir. Her ne kadar bulgularımız bu anlamda ScvO₂'yi uygun olarak gösterse ve değerlendirmeye izin verse de PcvCO₂'de uygunsuz değerlendirmeye sebep olmuş olabilir. Bu nedenle gelecek çalışmaların mümkünse pulmoner arter kateteri ve kardiyopulmoner bypass eşliğinde, sabit bir kardiyak debi ile bölgesel CO₂ üretiminin minimal etki ettiği klinik bir ortamda araştırılması uygun olacaktır. Ancak anlamlı sonuçlar elde edilse bile bu sonuçların klinik pratikte uygulanabilirliği de pek mümkün gözükmemektedir.

Bunun yanında deneysel bir başka çalışmada, Dubin ve ark. P(VA) CO₂ farkı/AV-O₂ farkı oranının, hemorajik şokta kan resüsitasyonu sonrası dil altı veya bağırsak mikrovasküler hasarı ve bunun metabolizma ile ilişkisini karakterize

etmişlerdir. Mekanik ventile edilen koyunlar, aşamalı kanama ve kanın yeniden transfüzyonu gruplarına ayrılarak karşılaştırılmıştır. Kanamanın son aşamasında kanama grubunda sahte grupla karşılaştırıldığında VO_2 'de azalmalar (3.7 [2.8–4.6] ve 6.8 [5.8–8.0] ml/kg/dk; $p<0,001$) saptanmıştır. Yeniden transfüzyon ile bu değişkenlerin normalleştiği bulunmuştur. $P(V-A)$ CO_2 farkı/ $AV-O_2$ farkı oranı ancak kanamanın son aşamasında artış (2.4 [2.0–2.8] ve 1.1 [1.0–1.3]; $p<0,001$) göstermiştir, ayrıca sahte gruba kıyasla yeniden transfüzyondan sonra yüksek kalmaya (1.8 [1.5–2.0] ve 1.1 [0.9–1.3]; $p<0,001$) devam etmiştir. Ayrıca tüm bağırsak ve dil altı mikrosirkülasyon değişkenleri kanama sırasında etkilenmiş ve kanın yeniden transfüzyonu sonrasında düzelme saptanmıştır. Ek olarak $P(V-A)$ CO_2 farkı/ $AV-O_2$ farkı oranının solunum oranı ile zayıf bir korelasyonu ($R=0.42$; $p<0,001$) saptanmıştır. Solunum oranının yeniden transfüzyondan sonra normale döndüğü göz önüne alındığında, artan $P(V-A)$ CO_2 farkı/ $AV-O_2$ farkı oranının doku hipoksisine değil, Hb'den artan CO_2 salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm bu faktörler O_2 -Hb disosiasyon eğrisini değiştirebilir. Bu nedenle, anaerobik metabolizma için yanıtıcı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. Ancak farklı olarak bazı çalışmalar $P(V-A)$ CO_2 farkı/ $AV-O_2$ farkı oranının solunum sabiti için yeterli bir belirteç olabileceğini de öne sürmektedir (19,306). Bu çerçevede transfüzyon öncesi $P(VA)$ CO_2 farkı gruplarımız arasında literatür ile benzer şekilde görülse de ($O_2ER \leq 30$ grubunda 5.45[3.20-7.20] ve $O_2ER > 30$ grubunda 6.30[4.50-7.40]; $p=0,369$) transfüzyon sonrası düşüş eğilimleri farklı görülmüştür. Bu durum her ne kadar transfüzyon kararı için potansiyel bir rehber olabilme kapasitesi gösterse de transfüzyon yeterliliğinin dinamik olarak değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanımını kısıtlamaktadır.

5.3.5. Serebral Oksijenizasyon Parametreleri

Beyin, karaciğer ve diğer organlardaki doku oksijenizasyonunu değerlendirmek için NIRS monitörizasyonu, yenidoğan yoğun bakım ve kardiyovasküler cerrahi dahil olmak üzere çeşitli klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (313). Non-invaziv bir teknik oluşu ve doku oksijenizasyonunun sürekli, gerçek zamanlı izlenmesini sağlaması, eritrosit transfüzyonu gibi müdahalelerin etkilerini değerlendirmek için değerli bir araç haline getirmektedir.

Son yıllarda NIRS monitörizasyonunun uygulama alanı önemli ölçüde genişlediğinden, transfüzyon tetikleyicisi olarak da önerilmesi şaşırtıcı değildir (23). Transfüzyon tetikleyicisi olarak kullanılmasının mantığı, bölgesel StO_2 'deki ciddi azalmanın DO_2 'de bozulmayla ilişkili olmasıdır. Bu nedenle çeşitli kılavuzlar, fizyolojik transfüzyon eşiğini bireysel olarak belirlemek için olası bir yöntem olarak NIRS'ı da önermektedir (314). Bunun yanında daha küçük klinik çalışmalar ile eritrosit transfüzyonlarının NIRS ile değerlendirilen StO_2 'de artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak bu artışın aslında doku oksijenizasyonundaki bir iyileşmeyi mi, yoksa VO_2 'de bir azalmayı mı yansıttığı belirsizliğini korumaktadır (315). Crispin ve ark. 2021 yılındaki sistematik derleme ve meta-analizlerinde NIRS ile tespit edilen parametreler ile Hb konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu parametreler kanama, hemodilüsyon veya transfüzyon yoluyla hematokrit kütesindeki değişiklikleri belirleme potansiyeli göstermiştir. Ancak, eşlik eden durumların etkisinden kaçınmak için hemodinamik olarak stabil hastalarda uygulamaları daha değerli görülmüştür. Değerlendirilen dokuz çalışmanın yedisinde, Hb konsantrasyonu ile serebral StO_2 arasında anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir. Bireylerde Hb düzeyi değiştikçe NIRS parametrelerinde de değişiklik olduğunu bildiren 23 çalışma ve 37 analiz, yazarlar tarafından meta-analize dahil edilmiştir. Bunlardan 24 analizde yüksek Hb düzeyleriyle ilişkili StO_2 'de önemli bir artış saptanırken, 13'ünde herhangi bir iyileşme görülmemiştir. Değerlendirilen hiçbir çalışmanın Hb ile StO_2 arasında negatif bir ilişki göstermemiş oluşu önem arz etmektedir. Yenidoğan, pediatrik, yoğun bakım ve cerrahi ortamlarda iletişim kuramayan hastalarda, NIRS ölçümleri ile dolaşım hakkında daha iyi bilgi edinilebilir. Ancak teknik olarak ciddi bir dezavantaj olarak, sistemik inflamasyon, vazoaaktif ilaçlara bağlı olarak hipotansiyon veya mikrovasküler akışın yeniden dağıtılması gibi faktörlerin, NIRS'nin anemi değerlendirmesindeki rolünü karıştırma potansiyeli yüksektir (316).

Bu amaçla özellikle serebral NIRS monitörizasyonunun sık kullanıldığı nörokratik hastalarda, eritrosit transfüzyonu için tek gösterge olarak Hb seviyesinin kullanılmasının, yetersiz veya fazla transfüzyonla sonuçlanabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Leal-Noval ve ark.'ın 2017 yılına ait çalışmaları, NIRS ile ölçülen serebral StO_2 eşiğinin, tek başına Hb eşiğine kıyasla anemik travmatik beyin

hasarı, subaraknoid veya intraserebral kanama hastalarında transfüzyon gereksinimlerini azaltıp azaltmadığını belirlemek için yapılmıştır (224). Hb değeri 7-10 g/dl olan hastalara, $StO_2 > \%60$ 'a ulaşmak veya Hb'yi 8.5 ila 10 g/dl arasında tutmak için eritrosit transfüzyonu yapılmıştır. Hb kolundakilerle karşılaştırıldığında, StO_2 kolundaki hastaların daha az eritrosit ünitesi aldığı (1.0 ± 0.1 ve 1.5 ± 1.4 ; $p < 0.05$) ve protokol sırasında daha düşük Hb seviyeleri ile takip edildiği saptanmıştır. Transfüzyon yapılan hastaların yüzdesi ($\%59$ 'a karşı $\%71$; $OR = 0.83$; $\%95$ GA 0.62-1.11), nörokritik YBÜ'de kalış süresi (21'e karşı 20 gün) ve olumsuz koma durumu açısından çalışma kolları arasında hiçbir fark saptanmamıştır. Hastaneden taburculuk ($\%57$ 'ye karşı $\%71$), hastane içi mortalite ($\%6$ 'ya karşı $\%10$) ve 1 yıllık mortalite ($\%24$ 'e karşı $\%24$) ile benzer olarak bulunmuştur. Yazarlar, Hb konsantrasyonu 7-8.5 g/dL olan hastalar için $StO_2 < \%60$ olana kadar transfüzyonun durdurulmasının, > 8.5 g/l Hb seviyesine ulaşmak için rutin transfüzyon yapılmasına kıyasla eritrosit gereksinimlerinin azalmasına neden olabileceği sonucuna varmışlardır (224). Bu çerçevede birçok çalışma ile StO_2 değerlerindeki değişikliklerin dolaşımdaki eritrosit kitlesindeki değişikliklerle doğrudan ilişkili olduğu ve travma hastalarında eritrosit transfüzyon ihtiyacını öngördüğü gösterilmiştir (314,317,318). Robertson ve ark.'nın 2014 yılındaki çalışmalarında, önceden tanımlanmış bir Hb eşiğinin tek başına kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, transfüzyon protokolüne StO_2 eşiğinin eklenmesi, hasta başına transfüze edilen eritrosit ünitesi sayısının azalmasıyla sonuçlanmış, ancak transfüzyon oranlarını azaltmadığı saptanmıştır. Ayrıca StO_2 kolundaki hastalar, çalışmanın tüm süresi boyunca önemli ölçüde daha düşük Hb seviyeleri göstermiş, ancak benzer yan etki oranları ile sonuçlanmıştır (319). Donati ve ark. farklı bir bakış açısıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, hem lökosit azaltılmış hem de lökosit azaltılmamış eritrosit transfüzyonu uygulanan gruplarda transfüzyon sonrası hemen hemen tüm NIRS değişkenlerinde anlamlı iyileşme bildirmiştir (320). Çalışmamız bu anlamda transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaları ayırt etmemiş olup, transfüzyon oranlarındaki farklılık araştırılmamıştır. Bununla birlikte O_2ER 'nin yanında serebral NIRS değerlerinin de benzer Hb düzeylerindeki hastalarda farklı sonuçlar göstermesi ve transfüzyon ile doku oksijenizasyonunda iyileşme saptanması potansiyel transfüzyon tetikleyicisi olarak kullanımının önünü açmaktadır.

Çalışma bulgularımıza benzer şekilde literatürdeki bir dizi çalışma ile NIRS ile ölçülen doku oksijenizasyonunun eritrosit transfüzyonunu takiben arttığını göstermiştir. Çalışma metodolojimize benzer bir başka prospektif, gözlemsel çalışmada NIRS değerlerindeki artışın O₂ER’de benzer değişiklikler oluşturduğu gözlenmiştir. O₂ER, 10-20 ml/kg eritrosit transfüzyonunu takiben transfüzyon öncesi 0.31 değerinden 0.24’e ($p<0,005$) düşmüş olarak saptanmıştır. Bu azalma, transfüzyon sonrası hematokritte artış ($R=0.58$; $p<0,005$) ile pozitif korelasyon göstermiştir (321). Anemik, hematoloji poliklinik hastalarına ortalama üç ünite eritrosit transfüzyonunun etkisini değerlendiren bir çalışma, tenar ve dil altı StO₂’de anlamlı bir artış bulmuştur. Tenar transfüzyon öncesi StO₂ %81 [%80-84] ve transfüzyon sonrası %86 [%81-89]; $p=0,002$, dilaltı StO₂ transfüzyon öncesi %86 [%81-89] ve transfüzyon sonrası %91 [%86-92]; $p<0,0001$ olarak saptanmıştır (322). İntraoperatif olarak eritrosit transfüzyonu yapılan ve serebral NIRS ile izlenen 29 hasta üzerinde yapılan bir başka gözlemsel çalışmada serebral StO₂’nin ortalama %4.2 arttığı bulunmuştur (%95 GA %3.2–5.2; $p=0,001$). Bununla birlikte SaO₂’nin transfüzyonu takiben yalnızca %1.6 arttığı da saptanmıştır (%95 GA %0.3–2.8; $p=0,016$) (314). Pediatrik popülasyondaki bir çalışmada da NIRS ile eritrosit transfüzyonunu takiben doku oksijenizasyonunun arttığı gösterilmiştir. Van Hoften ve ark. serebral StO₂ ve O₂ER için transfüzyon öncesi Hb konsantrasyonuyla güçlü bir korelasyon göstermiştir (sırasıyla $R=0.414$ ve $R=-0.462$; $p<0,005$). Transfüzyondan 24 saat sonra, serebral StO₂, ağırlıklı ortalama olarak %61’den %72’ye yükselmiş ve O₂ER 0.34’ten 0.23’e düşmüş olarak saptanmıştır (323). Bailey ve ark. NIRS’ın transfüzyonu takiben doku oksijenizasyonunda bir artış gösterme yeteneğini değerlendirmek için yürüttükleri prospektif, gözlemsel bir çalışmada, transfüzyon sırasında, transfüzyondan hemen sonra ve transfüzyondan 12 saat sonra hem beyin dokusu oksijenizasyonu, hem de splanknik doku oksijenizasyonu değerlerinde transfüzyon öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulmuşlardır. Beyin dokusu oksijenizasyonu için NIRS verileri transfüzyon öncesi 62.8 ± 1.6 , transfüzyon sırasında 65.6 ± 1.7 , transfüzyondan hemen sonra 68.0 ± 1.3 ve transfüzyondan 12 saat sonrasında 67.6 ± 1.4 olarak belirtilmiştir ($p<0,001$) (324). Bu çalışmaların sonuçlarına zıt bulgulara sahip az sayıda çalışma ile de transfüzyonu takiben NIRS ile ölçülen doku oksijenizasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı

gösterilmiştir. Creteur ve ark. transfüzyon sonrası NIRS indekslerinin hiçbirinde bir iyileşme saptamazken (325), Sadaka ve ark. ölçtükleri dört NIRS indeksinden yalnızca birinde transfüzyon ile iyileşme bildirmişlerdir (326). Diğer bir çalışmada, yine kritik durumdaki anemik travma hastalarında eritrosit transfüzyonu ile kas dokusu oksijenizasyonuna ilişkin NIRS ölçümlerinde bir artış gösterilememiş ve eski eritrosit ünitelerinin (>21 günlük) transfüzyonunun aslında doku oksijenizasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açtığı bulunmuştur (327). Yine NIRS ile izlenen şiddetli travmatik beyin hasarlı 24 hasta üzerinde yayınlanan bir çalışma, eritrosit transfüzyonunun StO₂ üzerinde ölçülebilir bir etkisi bulamamıştır (328). Çalışmamızda bu çerçevede doku oksijenizasyonu açısından serebral NIRS değerlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. Öncelikle transfüzyon öncesi O₂ER>%30 hasta grubunun serebral NIRS değerleri, O₂ER≤30 grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (Sağ: 56.3±6.8'e karşı 51.6±7.6 ve p=0,006 ve Sol: 55.9±7.7'e karşı 51.4±6.9 ve p=0,010). Gruplar arasındaki bu anlamlı farklılık transfüzyon sonrası 15.dakika serebral NIRS değerleri ile de devam etmiştir (Sağ: 59.2±7.8'e karşı 55.0±7.0 ve p=0,017 ve Sol: 58.5±8.3'e karşı 54.3±6.8 ve p=0,017). Ayrıca her iki grup kendi içinde transfüzyon öncesi ve sonrası NIRS değerlerindeki değişiklik açısından araştırıldığında, iki grupta da transfüzyon ile istatistiksel ileri anlamlı yükseklik saptanmıştır (p=0,000; p=0,000). Bu nedenle iki gruptaki transfüzyon ile değişim yüzdeleri karşılaştırılmış olup, O₂ER>%30 grubu daha yüksek artış oranı gösterse de bu fark istatistiksel anlamlılık oluşturmamıştır (O₂ER≤%30 için artış %3.93[1.47-8.02] ve O₂ER>%30 için artış %5.00[0.00-9.52]; p=0,540). Bulgularımız ile literatürle uyumlu şekilde transfüzyon ile serebral doku oksijenizasyon parametrelerinde anlamlı artış görülmüştür. Ancak bu durum eritrosit transfüzyonundan doku oksijenizasyonu anlamında esas fayda görecektir grubun başlangıç O₂ER düzeyine göre belirlenemeyeceğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle kan transfüzyonu kararının tetikleyicisi olarak serebral NIRS kullanımı uygun durmasa bile, transfüzyon etkinliğinin değerlendirilmesi açısından klinik yer edinme kapasitesine sahiptir.

Bu anlamda NIRS'ın sürekli monitörizasyonu, serebral hipoksiden kaçınırken eritrosit transfüzyonlarının daha düşük Hb seviyelerinde gerçekleşmesini de sağlayabilme potansiyeline sahiptir. Hb eşiğiyle karşılaştırıldığında, eritrosit

transfüzyonu endikasyonu için %60'lık bir StO₂ eşiği hem transfüzyon oranını (%19 ve %33; p=0,04) hem de transfüze edilen eritrosit ünite (0.24±0.54 ve 0.53±0.84; p=0,01) sayısını azalttığı saptanmıştır. Ayrıca transfüzyon sonrası StO₂'nin %55'ten %58'e çıktığı gözlenmiştir (329). Kan transfüzyonu için NIRS tetikleyicilerini içeren bir protokolünün benimsenmesini takip eden uygulama öncesi ve sonrası bir çalışma, transfüzyonun daha yüksek Hb konsantrasyonunda başlatıldığını, ancak genel kan kullanım oranlarının azaldığını saptamıştır. NIRS'ın Hb ölçümü öncesinde oksijenizasyon değişikliğini tespit edebileceğini ve transfüzyon sonrasında Hb seviyelerinin güvenliği konusunda bir dereceye kadar fikir verebileceğini öne sürmektedir (330). Ancak çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama NIRS değerleri hem hem transfüzyon öncesi (Sağ=53.8±7.5; Sol=53.5±7.6) hem de transfüzyon sonrası (Sağ=57.0±7.6; Sol=56.3±7.8) için belirtilen %60'lık transfüzyon eşiğinin altında saptanmıştır. Bu nedenle transfüzyon kararı için bildirilen bu eşik değer bulgularımız eşliğinde tartışmalı olarak gözükmektedir. Ancak yine de bu sonuçlar eritrosit transfüzyonu konusunda acaba aşırı kısıtlayıcı mı davranıyoruz sorusunu da gündeme getirmiştir. Bu nedenle sonuçlarımızın benzer klinik çalışmalar ile doğrulanma ihtiyacı açıktır.

Serebral oksijenizasyonunu değerlendirmek için NIRS dışındaki araçları kullanan diğer çalışmalar ile de eritrosit transfüzyonunun doku oksijenizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Figaji ve ark. eritrosit transfüzyonunun PtiO₂ üzerindeki etkisini incelemek için O₂ elektroduyla, PtiO₂ monitörizasyonu yapılan ciddi travmatik beyin hasarı olan hastaların gözlemsel analizi ile başlangıç Hb 8.4±0.8 g/dl ve PtiO₂'yi 29.9±8.4 mm Hg olarak saptamışlardır. Her ne kadar transfüzyon sonrasında Hb 2.8±1.1 g/dl artsa da PtiO₂ hastaların sadece %79'unda artmış, %21'inde ise azaldığı saptanmıştır. Transfüzyondan sonraki ilk 4 saatte PtiO₂'de anlamlı bir artış olsa da artışın etki büyüklüğü çok yüksek gözlenmemiştir (%17- %21). Ayrıca transfüzyondan kaynaklanan serebral perfüzyon basıncında artıştan etkilendiği saptanmıştır. Ek olarak PtiO₂ artışı transfüzyon sonrası 24 saatte anlamlılığını kaybetmiştir (331). Eritrosit transfüzyonu ve PtiO₂ monitörizasyonu gerektiren subaraknoid kanama veya travmatik beyin hasarı olan anemik hastalarda yapılan bir başka prospektif, gözlemsel çalışma, PtiO₂'nin transfüzyon yapılan hastaların %74'ünde arttığını bildirmiştir. Tüm hastalar için PtiO₂'deki artış 3.2±8

mmHg ve transfüzyondan bir saat önceki değere göre %15'lik bir artış saptanmıştır. PtiO₂'deki değişiklikler serebral perfüzyon basıncındaki, SaO₂'deki ve mekanik ventilatörde FiO₂'deki değişikliklerden bağımsız olarak gözlenmiştir (332). Bahsedilen çalışmaların bulguları, çalışmamızın serebral oksijenizasyon açısından NIRS ile değerlendirilen sonuçları ile uyumlu görünmektedir. Ancak yine de literatürde bildirilmiş, kafa travması, serebral perfüzyon basıncı ve serebral oksijenizasyon ilişkisi bu hastalar açısından ciddi bir karıştırıcı faktör olarak dikkat çekmektedir. Bu nedenle bulgularımızda herhangi bir yanlılık oluşturmaması açısından akut kafa travmalı ve akut serebrovasküler patolojisi olan hastaları çalışma dışı bırakmak uygun görülmüştür. Bunun sadece eritrosit transfüzyonuna bağlanacak bir serebral oksijenizasyon artışı yorumu açısından bulgularımıza olumlu katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. PtiO₂'nin doğrudan ölçümü, doku oksijenasyonunu değerlendirmenin en doğru yöntemidir ancak ne yazık ki invazivdir ve klinik ortamda gerçekleştirilmesi zordur. Klinik uygulamada, intraparenkimal PtiO₂ monitörizasyonu gibi doğrudan doku ölçümleri genellikle az sayıda oldukça uzmanlaşmış alanda belirli bir ölçümle sınırlıdır.

5.3.6. Diğer Stratejik Yaklaşımlar ve Kısıtlılıklar

Lazer doppler akış ölçümü, mikrovasküler kan akışını ölçmek için lazer ışığı kullanan ve mikroperfüzyonu hakkında bilgi sağlayan bir tekniktir. Eritrosit transfüzyonu gibi müdahalelerin mikro dolaşım üzerindeki etkilerini incelemek için klinik ve araştırma ortamlarında kullanılmıştır (333). Şiddetli sepsisi olan anemik hastaların dil altı mikrosirkülasyonu üzerinde transfüzyonunun etkisini değerlendiren gözlemsel bir çalışmada Sakr ve ark. transfüzyondan bir saat sonra mikrovasküler perfüzyonda ise anlamlı bir fark bulamamıştır. Buna karşın başlangıçta kapiller perfüzyonu anlamlı derecede düşük olan hastalarda kapiller perfüzyonun %8'den fazla oranda arttığını (57 [52-64]'e karşı 75 [70-79]; p<0,01) gözlemlemişlerdir (261). Hemodinamik olarak stabil 30 travma hastası üzerinde yapılan bir çalışmada Weinberg ve ark. eritrosit transfüzyonu ile başlangıçtaki dil altı mikrosirkülasyonu arasında negatif bir korelasyon tanımlamışlardır. Benzer klinik görünüme sahip hastalarda 6-7 g/dl Hb aralığında transfüzyon yapıldığında, sadece transfüzyon öncesi dil altı mikrosirkülasyon kalitesi bozulmuş hastaların eritrosit transfüzyonuna

olumlu yanıt verdiğini gözlemlemişlerdir (334). 2017 yılında Tanaka ve ark. 15 hemorajik şok hastasında, eritrosit transfüzyonundan sonra dolaşım parametrelerinden bağımsız olarak dil altı mikrosirkülasyonun iyileştiğini göstermiştir (263). Kardiyopulmoner bypass ile kalp cerrahisi geçiren hastalarda yapılan başka bir prospektif, gözlemsel çalışmada, eritrosit transfüzyonundan önce ve sonra mikrosirkülasyon, dil altı spektrofotometrisi ölçülmüştür. Eritrosit transfüzyonu, mikrosirkülasyon Hb içeriğini arttırırken (6.14 ± 0.59 ve 7.00 ± 0.47 ; $p < 0,01$), mikrosirkülasyon StO_2 'yi de artırma yönünde bir eğilim görülmüştür ($\%65.6 \pm 8,3$ ve $\%68.6 \pm 8,4$; $p = 0,06$) (257). Nielsen ve ark.'nın 2017 yılındaki sistematik incelemesi eritrosit transfüzyonunun YBÜ hasta popülasyonunda doku oksijenizasyonunu ve mikrosirkülasyon indekslerini iyileştirip iyileştirmedeğini değerlendirmek üzere yapılmıştır (101). Genel olarak, çalışmaların çoğunluğu (17'den 11'i), transfüzyonun genel olarak doku oksijenizasyonunu veya mikrosirkülasyonu iyileştirmedeğini sonucunu göstermiştir. Bununla birlikte bireyler arası etkilerin oldukça değişken oluşu, dokuz çalışmada mevcut olan alt grupların daha yakından incelenmesi ile transfüzyon öncesinde anormal doku oksijenizasyonu veya mikrosirkülasyon indeksleri olan hastaların, değerlendirme yönteminden bağımsız olarak, transfüzyonla bu indekslerde iyileşme olduğunu ortaya çıkarmıştır (101). Benzer şekilde Scheuzger ve ark. çalışmalarında başlangıç mikrosirkülasyonu iyi olan hastalarda, eritrosit transfüzyonundan sonra mikrosirkülasyonun kötüleştiği, bozulmuş mikrosirkülasyonu olan hastalarda ise transfüzyondan sonra düzeldiği gösterilmiştir. Hb temelli belirlenmiş transfüzyon eşiklerinin ve diğer hemodinamik değişkenlerin hastaların mikrosirkülasyon durumunu yansıtmadığını belirlenmiştir (335). Stabil mikrosirkülasyon koşulları altında, eritrosit transfüzyonu sıvılar, akış ve eritrositler arasındaki hassas dengeyi bozabilir. Fonksiyonel olmayan eritrosit ve hücre bileşenleri adhezyonu ve viskoziteyi arttırabilir, dolayısıyla mikrosirkülasyonu kötüleştirebilir (335). Baek ve ark. transfüzyon sonrası doku oksijenizasyonu ve mikrosirkülasyon değişikliklerinin hastaların transfüzyon öncesi başlangıç seviyesiyle doğrudan ilişkili olduğu gözlenmiştir. Transfüzyondan en fazla faydayı, transfüzyon öncesi en şiddetli doku oksijenizasyon veya mikroperfüzyon bozuklukluğu olan hastaların elde ettiği saptanmıştır. Bu durum son derece açık ve tutarlı bir tema ortaya çıkarmaktadır. Anormal doku oksijenizasyonuna sahip

hastalar, transfüzyonla en anlamlı anlamlı iyileşmeyi göstermişlerdir. Tersine, transfüzyon öncesi indeksleri normal olan hastalarda ya hiçbir iyileşme görülmemiş ya da transfüzyon sonrası değerlerde bir düşüş saptanmıştır (101). Çalışmamızda mikrosirkülasyon yanıtları direkt olarak bakılmasa da O_2ER ve $AV-O_2$ farkı gibi dolaylı belirteçleri incelenmiştir. Diğer grupta görülmemesine rağmen, $O_2ER \leq \%30$ grubunda kan transfüzyonu sonrası hem O_2ER hem de $AV-O_2$ farkında meydana gelen başlangıç değerlerine göre oksijenizasyonda kötüleşme bulguları, mikrosirkülasyon ilişkili bu çalışma sonuçları ile uyumlu görünmektedir. Bu açıdan DO_2 'yi iyileştirmeyi ve mikroperfüzyonu sürdürmeyi amaçlayan tıbbi bir müdahale olarak eritrosit transfüzyonu, yalnızca fizyolojik bir bozulmanın olduğu durumlarda iyileştirme potansiyeline sahip olarak değerlendirilebilir. Spesifik olarak, O_2 dağıtımında sorun olmayan hastalara çok sayıda gereksiz transfüzyon ile bu hastaların ilave O_2 taşıma kapasitesinden yararlanamayacakları gözlenmektedir.

Transfüzyon uygulamasının giderek daha fazla dikkat çeken bir diğer yönü, transfüze edilen eritrosit ünitelerinin kalitesidir. Lökositlerden arındırılmış kan ürünü, bazı komplikasyon riskinin azaltılması açısından çeşitli avantajlar sağlıyor gibi görünmektedir (336). Daha çok tartışılan konu ise kanın depolanma süresi ve olumsuz sonuçlarla bağlantılı olan kan üzerindeki olumsuz etkileridir (337). Bu nedenle, gereksiz transfüzyonlar ile gerçekleşebilen eritrosit deformasyonu nedeniyle zararlı etkilerin olabileceği düşünülmektedir. Kan bankası koşulları altında eritrositlerde meydana gelen değişiklikler depolama lezyonu olarak adlandırılmakta ve bu değişiklikler doku oksijenizasyonunda bozulmalara neden olabilmektedir (338,339). Ek olarak, depolanan eritrositlerde 2,3-DPG tükenmesi ile Hb'nin O_2 'ye afinitesi değişmektedir. Bir çalışma ile depolanan kandaki 2,3-DPG izin verilen 42 günlük depolama süresinin 14.gününde tamamen tükenmekte olduğu gösterilmiştir (340). Bu nedenle transfüzyon sonrası ilk saatlerde transfüze edilen eritrositlerin DO_2 'yi iyileştirme beklentileri gerçekleşmeyebilir (340). Ayrıca transfüze edilen eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler ve deformasyon, kanın viskozitesi ve akış özelliklerini değiştirerek mikroperfüzyon bozukluğu ve O_2 dağıtımında kötüleşmeye neden olabilir (339). Bununla birlikte, deforme olabilirliğin dolaşımda kalan transfüze edilmiş eritrositlerin O_2 dağıtımını nasıl etkilediği hâlâ belirsizdir (243). Bahsedilen tüm bu değişkenler nedeniyle çalışma grubumuzdaki bazı hastalarda

gözlenen, transfüzyon sonrası bozulmuş oksijenasyona katkıda bulunulmuş olunabilir, literatürde de benzer klinik çıkarımlar yapılan çeşitli çalışma sonuçları bu anlamda bulgularımıza benzer olarak görülmüştür (341,342). Nitekim bir çalışma ile fonksiyonel kapiller perfüzyonun, depolanmış kanla karşılaştırıldığında kanamayı takiben taze tam kanla daha etkili bir şekilde iyileştirildiğini bulmuştur. Ek olarak, taze tam kan transfüzyonunun mikrosirkülasyon ile dokusu oksijenizasyonunu başlangıç seviyelerine geri getirdiğini, ancak depolanmış tam kan transfüzyonunun bunu sağlayamadığını da bildirmişlerdir (343). Weinberg ve ark. kan ürünlerinin saklama süresi ile tenar StO₂'deki transfüzyon sonrası değişiklikler arasında negatif bir ilişki olduğunu saptamışlardır (334). Kiraly ve ark. ise 21 gün boyunca depolanan eritrosit ünitelerinin transfüzyonunu takiben ortalama StO₂ ölçümlerinde önemli bir düşüş bulmuşlardır (327). Bu anlamda çalışma protokolümüzde kan ürünlerinin depolama sürelerinde bir standardizasyon oluşturulmaması önemli bir kısıtlılığımız olarak belirtilebilir. Transfüzyon protokolü ile maksimum 35 gün depolama hacmi belirtilmiş olsa da belirli bir standart olmayışı sonuçlarımızda görülen farklılığı etkilemiş olabilir. Bu çerçevede gelecek çalışma çabaları bu durumu göz önünde bulundurmalıdır. Ancak bu çıkarımlara zıt olarak yorum yapan çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. TOTAL çalışması ile hem uzun depolama hem de kısa depolama gruplarında serebral StO₂'de önemli bir iyileşme bildirilmiştir (344). Orlov ve ark. çalışmalarında eritrosit transfüzyonundan sonraki 15 dakika içinde O₂ER'de bir azalma ve buna eşlik eden oksijenizasyonda bir artış gözlemlenmiştir. Bu, en azından bir ila iki üniteli transfüzyon epizodlarında, depolanan kandaki düşük 2,3-DPG seviyelerinin, DO₂'yi artırma yeteneğini tamamen ortadan kaldırmadığını göstermektedir (23). Bu bulgu, çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir. Yapılan bir çalışma ile daha kısa saklama süresine karşılık daha uzun saklama süresine sahip eritrositlerin transfüzyonu, yedi günlük takipte mortalitede fark oluşturmadığı gözlenmiştir (RR=1.42; %95 GA 0.66-3.06). Ayrıca hastane içi mortalitede (RR=1.05; %95 GA 0.97-1.14), YBÜ mortalitesinde (RR=1.06; %95 GA 0.98-1.15) ve 30 günlük mortalitede (RR=1.04; %95 GA 0.96-1.13) fark yaratmadığı gözlenmiştir (345).

5.4. Eritrosit Transfüzyonun Yoğun Bakım Komplikasyonları ve Klinik Sonuçlara Etkisi

Çalışmamızda eritrosit transfüzyonu ile ilişkilendirilebilecek komplikasyonların oluşumu erken ve geç dönem olarak ayrı şekilde titizlikle incelenmiştir. Transfüzyona bağlı komplikasyonlar yoğun bakımda önemli bir endişe kaynağıdır. Bulgularımız, transfüzyon yoluyla doku oksijenizasyonunun optimize edilmesinin bu komplikasyonların görülme sıklığını ve şiddetini etkilemediğini göstermektedir. Ancak çalışmamızın müdahale grubu içermeyen sadece transfüzyon yapılan hastalarda gerçekleştirilen gözlemsel bir kohort çalışması olduğu düşünülecek olursa, doku oksijenizasyonunun iyileşmesini hedef alan bir transfüzyon stratejisini baz alarak uygun transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastaların değerlendirildiği bir RKÇ gereksinimi açıktır. Bu çerçevede transfüzyona bağlı komplikasyonlarda gözlenen azalma veya hasta sonuçlarında iyileşme, kritik hastalarda transfüzyon optimizasyonunun potansiyel koruyucu etkisini göstermeye yardımcı olacaktır. Çalışmamızda değerlendirilen en kritik klinik komplikasyonlar arasında akut akciğer hasarı, enfeksiyon ve akut böbrek yetmezliğinin gelişimi yer almaktadır. Gruplar arasında bu yaşamı tehdit eden durumlarla karşılaşılma riski açısından fark görülmemiştir. Çalışmamızda aynı zamanda eritrosit transfüzyonu alan kritik hastalarda inme, miyokard infarktüsü, tromboembolik olaylar ve mortalite gelişimi de incelenmiştir. Bu sonuçlar yoğun bakım ortamının çok faktörlü olmasına ve çok sayıda değişkenden etkilenmesine rağmen, çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile potansiyel bir karıştırıcı ilişkiyi ortadan kaldırma çabamız değerlidir. Bu açıdan bulgularımız eritrosit transfüzyonu öncesi O₂ER değerinin, morbidite ve mortalite açısından fark yaratmadığını göstermektedir. Ayrıca erken dönem komplikasyonları öngörme yetenekleri, ayrıca 7, 28 ve 90 günlük mortaliteyi tahmin etme becerileri açısından SvO₂, AV-O₂ farkı ve O₂ER, ROC analizi ile değerlendirilmiş olup, sadece ScvO₂, 7.gün mortalite açısından negatif prediktif değerde gözlenmiş olup diğer sonuçlar ile 90 günlük mortaliteyi öngörme gücü saptanmamıştır.

Bu çerçevede çalışma popülasyonumuz incelendiğinde YBÜ'ye en sık başvuru nedeni %61 oranında sepsis veya septik şok olarak görülmektedir. Ayrıca

tüm hastaların çalışmaya dahil edildikleri gün yani transfüzyon günü ortanca SOFA skorları 7[5-10.5] ve transfüzyon sonrası 5.gün SOFA skorları 8[4.5-11] olarak saptanmıştır. O₂ER'ye göre gruplar arasında SOFA skorları ve mortalite oranları arasında fark görülmemiştir. Ancak dikkate değer bir bulgu olarak vurgulamak istediğimiz temel nokta, bağımlı değişken olarak 90 günlük mortaliteyi içeren çok değişkenli analizimiz sonucu mortaliteyi tek belirleyen değişkenin, transfüzyon günü SOFA skoru olduğudur (RR=1.37; %95 GA 1.07-1.76; p=0,013). Bunun haricindeki tüm bağımsız değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile 90 günlük mortalite ilişkisiz saptanmıştır. Bu anlamda kritik hastalarda kan transfüzyonu çalışmaları için mortalite veya sağkalımın en iyi klinik sonuçlanım noktası olmadığı görülmektedir. Mortalite oranlarında farklılıkları ortaya çıkarmadan veya çok büyük sayıda hasta içermeyen çalışmalarda tespit edilemeyen klinik açıdan önemli farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum özellikle popülasyonun komorbidite ve akut patoloji açısından heterojen olduğu ve birden fazla faktörün mortalite riskini etkilediği kritik bakım hastaları için geçerliliğini korumaktadır (216). Bu nedenle çalışmamız 90 günlük sağkalım ve mortalite gelişimi gibi sonuçlanım noktaları bildirir de birincil amacımız transfüzyonun hastaya getireceği faydaları belirlemek açısından doku oksijenizasyon parametrelerindeki değişimi araştırmak olarak belirlenmiştir. Klinisyen için buradaki temel zorluk, diğer hastaları gereksiz yere kan risklerine maruz bırakmadan, transfüzyondan fayda görecektir esas hastaları tespit etmek ve aneminin risklerine maruz bırakmadan zamanında transfüzyon yapmaktır. Bu açıdan endikasyona göre karıştırma, klinik gözlemsel araştırmalarda tedavi ile sonuç arasındaki ilişkiyi saptıran bir yanlılıktır. Endikasyonu olan hastaların, tedavi aslında sonuca neden olmasa bile hem tedaviyi alma hem de sonucu deneyimleme olasılıkları daha yüksektir. Bu nedenle gözlemsel çalışmalar sonucu görülen etkiler mutlaka randomize bir klinik çalışma gerçekleştirilerek doğrulanmalı ve endikasyonla karıştırılma önlenmelidir (346). Ancak pek çok konu etik dışı veya pratik nedenlerle RKÇ'ler ile incelenemez. Bu nedenle özellikle transfüzyon tıbbında klinik araştırmaların çoğu gözlemseldir ve endikasyona göre karıştırıcı olma yanlılığına tabidir.

Transfüzyonla ilişkili çeşitli komplikasyonlar, DO₂ iyileştirilmesinden elde edilecek her türlü faydayı dengeleyebilir. Kritik hastalarda görülen anemi tek başına,

miyokard iskemisi, inme, akut böbrek hasarı ve enfeksiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir (347). Öte yandan eritrosit transfüzyonu, mekanik ventilatörden ayırma başarısızlığına, pnömoniye ve diğer hastane kaynaklı enfeksiyonlara, immünmodülasyona ve tromboembolik komplikasyonlara yol açabilmektedir (348). Artan kan transfüzyonu sayısının, artan nozokomiyal enfeksiyon oranı, artan YBÜ’de kalış süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (199). Kısıtlayıcı ve liberal transfüzyon stratejileri uygulanan 7593 hastayı içeren 18 RKÇ’nin bir meta-analizi, transfüzyon eşiklerinin hastane kaynaklı enfeksiyon (pnömoni, mediastinit, yara enfeksiyonu ve sepsis) riski ve bu riskin lökosit azaltılmış eritrositler ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmiştir. Tüm ciddi enfeksiyonların bileşik riski kısıtlayıcı grupta %11.8 (%95 GA %7.0-%16.7) iken liberal grupta %16.9 (%95 GA %8.9-%25.4) olarak saptanmıştır (349). Bu bulgular ile YBÜ’de kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin uygulanmasının hastane kaynaklı enfeksiyonları azaltma potansiyeli oluşturacağı düşünülebilir. Bunun yanında, Carson ve ark. 2021 yılındaki sistematik derlemelerinde, kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin artmasıyla miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler, kardiyak arrest, pulmoner ödem ve anjina gibi kardiyak istenmeyen olay risklerinin artmadığı saptanmıştır (RR=1.03; %95 GA 0.80-1.32). Ek olarak geçmişteki bulgulardan farklı olarak hastalarda liberal transfüzyon eşiği kullanılsa bile enfeksiyon riskinin (pnömoni, yara enfeksiyonu veya bakteriyemi) etkilenmediği gösterilmiştir. Ancak bu durum kan bankacılığında gelişmeler sonrasında transfüzyona özgü reaksiyonların nadir görülmesine bağlanabilir (6). Daha az tanımlanmış ancak potansiyel olarak önemli yan etkiler arasında, eritrositlerden nitrik oksit (NO) üretiminin kaybı ve süpernatant faktörlerden kaynaklanan protrombotik etkiler bulunmaktadır. Ayrıca transfüzyonları takiben kan viskozitesindeki değişiklikler ve eritrositlerdeki farklı hücresel ürünlerin immünmodülatör veya proinflamatuvar etkiler görülebilmektedir (60). Bununla beraber geçmiş çalışmalar detaylı incelendiğinde çoğu çalışmada transfüzyon reaksiyonlarının iyi ve tutarlı bir şekilde raporlanmadığı görülmektedir. Bu açıdan gözlemsel bir çalışma olmasına rağmen transfüzyona bağlı komplikasyonların prospektif uygun bir metodoloji ile raporlanması çalışmamızın değerliliğini arttırmaktadır. Bununla beraber hastalarımızda transfüzyon sonrası %14.3 oranında erken dönemde, %51.9 oranında ise geç dönemde enfeksiyon

bulgusu ve etkenin izolasyonu saptanmıştır. Ayrıca mortalite nedenlerine bakıldığında tüm hastaların %10.4'ünün septik şok, %22.1'inin ise şok tablosu sonrası çoklu organ yetmezliği kliniği nedeni ile kaybedildiği görülmüştür. Bu durum eritrosit transfüzyonu sonrası enfeksiyonun çok ciddi bir risk faktörü olduğunu doğrulamakla birlikte, gruplarımız arasında bu açıdan farklılık gözlenmemiştir. Ancak bu klinik değerlendirme açısından esas fark oluşturacak grubun bireysel O₂ER hedefleri ile eritrosit transfüzyonundan kaçınılabilecek grup olduğunu belirtmek gereklidir. Oksijenasyon parametrelerine dayalı bireysel eritrosit transfüzyon stratejilerinin akılcı kullanımı, transfüzyonla ilişkili komplikasyon riskinin yanı sıra liberal transfüzyon uygulamalarıyla ilişkili potansiyel uzun vadeli sonuçları azaltabilme potansiyeli açısından önem arz etmektedir. Bu da günümüz yoğun bakım tıbbında hasta merkezli bakım ve kaynak kullanımı optimizasyonunun daha geniş hedefleriyle uyumlu görülmekte ve transfüzyon kararlarının hastanın benzersiz oksijenizasyon dinamiklerine göre uyarlandığı kişiselleştirilmiş bakıma olanak tanımaktadır.

Konu ile ilgili en güncel çalışmalardan biri Vlaar ve ark. tarafından kanaması olmayan anemik, kritik hastalarda gerçekleştirilmiştir. Meta-analizde kısıtlayıcı transfüzyon stratejisinin kısa (RR=0.91; %95 GA 0.81-1.03) ve uzun vadeli mortaliteyi (RR=0.92; %95 GA 0.79-1.07) artırmadığı, aynı zamanda kan ürünlerinin daha az kullanılmasıyla (MD=-2.82 ünite; %95 GA -3.13--2.51) sonuçlandığını saptamışlardır. Ayrıca inme (RR=0.67; %95 GA 0.42-1.05), ARDS (RR=0.67; %95 GA 0.44-1.03), enfeksiyon (RR=1.18; %95 GA 0.80-1.75) ve renal replasman tedavisi gereksiniminde (RR=0.86; %95 GA 0.51-1.46) fark oluşmadığını göstermişlerdir. Ek olarak kısıtlayıcı transfüzyon stratejisi ile miyokard infarktüsü (RR=0.90; %95 GA 0.49-1.69), yaşam kalitesi ölçütleri (MD=0.02; %95 GA -0.25-0.21) ve hareketlilik indekslerinde (MD=3 puan; %95 GA 0.82-5.18) fark gözlenmemiştir (259). Her ne kadar çalışma sonuçlarımız bu anlamda kısıtlayıcı ya da restriktif transfüzyon stratejisini karşılaştırmamış olsa da O₂ER'e göre transfüzyon yapılmış iki ayrı hasta grubu arasında ilk yedi gün erken komplikasyonlar ve 90 güne kadar geç dönem komplikasyonlar açısından istenmeyen olay gelişim oranları gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır. Bu sonuçların, transfüzyonun hasta grupları için uygun olup olmamasından çok yoğun

bakım tıbbının çok değişkenli faktörlerinin iç içe geçmiş doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Farklı hasta popülasyonlarındaki çeşitli kohort çalışmalarına bakıldığında, kan transfüzyonlarının kısa ve uzun vadeli mortalite oranlarında artış, hastanede ve YBÜ'de kalış sürelerinde uzama, ayrıca çeşitli komplikasyon ve morbiditelerin (ciddi enfeksiyonlar, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, uzun süreli mekanik ventilatör desteği, kardiyak iske mi) görülme sıklığında artış ile bağlantılı olduğu görülmektedir (30,199,237,350–352). 2014 yılında bir meta-analiz ile Salpeter ve ark. kritik hastalarda Hb tetikleyicisi <7 g/dl olduğunda restriktif kan transfüzyonunun faydalarını açıkça bildirmişlerdir. Liberal transfüzyon grubu ile karşılaştırıldığında restriktif transfüzyon grubunun; akut miyokard infarktüsü (RR=0.44; %95 GA 0.22-0.89), akciğer ödemi (RR=0.48; %95 GA 0.33-0.72), yeniden kanama (RR=0.64; %95 GA 0.45-0.90) ve bakteriyel enfeksiyonlar (RR=0.86; %95 GA 0.73-1.00) açısından daha düşük komplikasyon oranları ile sonuçlandığını saptamışlardır (353). Yao ve ark. meta-analizlerinde transfüzyon eşiğini 7 g/dl'lik bir Hb eşiğiyle sınırlamanın, daha liberal eşiklerle karşılaştırıldığında kısa süreli mortalite, YBÜ kalış süresi (MD=-0.03; %95 GA -0.14–0.08; p=0.54), hastanede kalış süresi (MD=-0.11; %95 GA -0.30--0.07; p=0.24) ayrıca iskemik ve tromboembolik olaylarda (OR=0.80; %95 GA 0.43-1.48; p=0.48) anlamlı farklılıklara yol açmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde erken ve geç dönem komplikasyonların değerlendirildiği çalışmamızda düşük ve yüksek O₂ER grupları arasında fark saptanmamıştır.

Ek olarak transfüzyon sağlık bakım maliyetleri açısından incelendiğinde, yalnızca Birleşik Krallık'ta her yıl yaklaşık 1.6 milyon eritrosit bileşeninin kullanıldığı göz önüne alındığında, dolaylı maliyetler haricinde bile sağlık sistemi için transfüzyon ciddi bir yük oluşturmaktadır. Üstelik bu doğrudan maliyet, hastane kan bankacılığı uygulamaları ve güvenli hasta yönetimi ile ilgili birçok ilgili maliyeti de kapsamamaktadır (354). 2008 yılında Amerika'da lökosit azaltılmış eritrositlerin bir ünitesi için ortalama ödeme 223 dolar, ancak transfüzyonunun uygulama maliyetleri de dikkate alındığında, tahmini maliyet birim başına 761 dolar olarak bildirilmiştir (355). Fransız kan kuruluşu için ise 2007 yılında standart kan ürününün fiyatı 176 euro olarak görülmektedir. Yapılan bir maliyet analizi çalışmasında transfüzyon yapılan 53 hasta için, 48 eritrosit transfüzyon epizodundan

kaçınılabileceği ve bunun yedi ay boyunca 8469 euro tasarruf anlamına geldiği bildirilmiştir (197). Ek olarak kritik bakım tıbbı açısından komplikasyon, tedavi yönetimleri ve hastane kalış süreleri de düşünülecek olursa transfüzyona özgü mali yükü insani ve ekonomik açıdan ölçmek oldukça zordur. Çalışmamız bu açıdan bir maliyet analizi göstermemektedir. Ancak incelenen önemli klinik sonuçlar olarak vazopressör bağımlı gün sayısı, mekanik ventilatör bağımlı gün sayısı, YBÜ’de ve hastanede kalış gün sayısı bildirilmektedir. Bu parametreler hastanın iyileşmesi ve kritik hastalığın sağlık maliyet yükünün değerli göstergeleri olarak önem arz etmektedir. Bu değerlendirmeler, yalnızca hastanın daha hızlı iyileşmesini göstermekle kalmayıp, aynı zamanda sağlık hizmetleri kaynaklarından önemli ölçüde tasarruf edilmesinin de göstergesi olduğundan, kritik bakım tıbbında büyük öneme sahiptir. Bulgularımız ile bu klinik sonuçlar açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemektedir. Ancak bu açıdan esas fark yaratacak grubun transfüzyonun engellenebileceği grupta oluşacağı düşünülürse, benzer transfüzyon stratejileri ile yönlendirilmiş hastaları içeren bir RKC’nin sonuçları da merak uyandırmaktadır.

5.5. Bireyselleştirilmiş Eritrosit Transfüzyonu Kararı

Transfüzyon tıbbındaki gelişmeler, bireyselleştirilmiş transfüzyon stratejisinden fayda görebilecek hasta alt gruplarının, özellikle de kritik hastaların olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir (356). Eritrosit transfüzyonu kararlarını bireysel hastaların spesifik oksijenizasyon ihtiyaçlarına göre uyarlama gereksinimi, yoğun bakım uygulamalarında bir paradigma değişimini temsil etmektedir. Klinisyenler transfüzyon stratejilerini hastalarının dinamik oksijenizasyon gereksinimlerine göre ayarlayan daha incelikli ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımdan yararlanabilmelidir. Bu anlamda çalışmamızın bulguları ciddi klinik öneme sahiptir. Eritrosit transfüzyonunun yalnızca Hb düzeylerini artırmanın bir yolu olmadığını, aynı zamanda DO₂’yi artırmayı amaçlayan stratejik bir müdahale olduğunu doğrulamaktadır. Bu amaçla gerçekleştirilmiş çalışmamız ile bireyselleştirilmiş yoğun bakım tıbbına, kanıta dayalı karar verme ve kritik hastalar için doku oksijenizasyonunu optimize etmeye yönelik aralıksız çabaya katkıda bulunmaktadır.

Kılavuzlar, transfüzyon kararları verirken Hb düzeylerinin yanı sıra yaş, komorbidite, hastalığın şiddeti ve fizyolojik belirteçler gibi hastayla ilgili verilerin de dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır (13). Yararlı transfüzyon tetikleyicileri daha ziyade hastanın altta yatan hastalığına ve anemiyi tolere edebilme kapasitesine bağlı olarak çeşitli Hb konsantrasyonlarında meydana gelebilecek yetersiz doku oksijenizasyonuna dair işaretleri dikkate almalıdır (357). Buradaki temel zorluk, diğer hastaları uygunsuz transfüzyon riskine maruz bırakmadan, ciddi anemik ve iskemik komplikasyon riski taşıyan hastaların belirlenmesinde ve onlara transfüzyon uygulamasında yatmaktadır. Daha iyi transfüzyon uygulamaları bir seçenek olarak değil, klinisyenlerin hastalarına fayda sağlamasını ve zarar vermemesini sağlamak için bir gereklilik olarak görülmelidir. TRICC çalışması ile daha genç (<55 yaş) ve daha az hasta (APACHE-II skoru ≤ 20) olan alt grupta, liberal koldaki hastalarda mortalite oranları restriktif koluna göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Post-hoc incelemede ise iskemik kalp hastalığı olan hastaların ve APACHE-II skorları daha yüksek olan hastaların liberal transfüzyon grubundaki mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (191). Bu nedenle optimal transfüzyon kararı, yalnızca hasta popülasyonuna veya bağlama göre kategorize edilen spesifik Hb düzeylerini hedeflemek yerine, anormal O₂ dağıtımı ve homeostazını içeren fizyolojik tetikleyicileri de içerebilir. Hastanın genel durumuna ve bireysel özelliklerine bakılmaksızın belirli Hb düzeylerine ulaşmak için katı bir protokolün varlığı, sonuç olarak uygunsuz derecede yüksek transfüzyon oranlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle anemi toleransını kısıtlayan düşük kalp debisi, hipoksi, vaskülopati, hipotermi, yanık ve sepsis gibi patolojileri olan bireyler için kişiselleştirilmiş, fizyolojik transfüzyon yaklaşımlarının geliştirilmesi için uygun metodoloji ile yapılacak RKÇ'ler kaçınılmaz bir ihtiyaçtır.

Yine TRICC çalışmasının bir post-hoc analizi, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda eritrosit transfüzyonu ile mortalitede herhangi bir farklılık göstermemiştir (358). Sonrasında gelen Walsh ve ark.'nın 2013 yılındaki RELIEVE çalışmasında mekanik ventilasyon altındaki yaşlı kritik hastalar için kısıtlayıcı ve liberal transfüzyon stratejileri karşılaştırılmıştır. 180 günlük mortalite liberal grupta (%55) kısıtlayıcı gruba (%37) göre daha yüksek olarak saptanmıştır (RR=0.68; %95 GA 0.44-1.05; p=0,073). Ek olarak bu eğilim, yaş, cinsiyet, iskemik kalp hastalığı,

APACHE-II skoru ve başlangıçtaki nörolojik olmayan SOFA skoruna göre ayarlanmış bir sağkalım modelinde de gösterilmiştir (HR=0.54; %95 GA 0.28-1.03; p=0,061) (115). Mekanik ventilasyon altında uzun süre takip edilen hastalar için kısıtlayıcı transfüzyonun etkisini araştıran 813 hastadan oluşan iki RKÇ'den biri ≥ 4 gün (115), diğeri ≥ 7 gün (358) olarak mekanik ventilatör bağımlılık süresini tanımlamıştır. Vlaar ve ark. özellikle bu iki çalışmayı dahil ettikleri meta-analizlerinde kısıtlayıcı transfüzyon stratejisinin bu hastalarda 90 ila 180 günlük uzun vadeli mortaliteyi (RR=0.83; %95 GA 0.68-1.03) ve 30 günlük kısa vadeli mortalite (RR=0.79; %95 GA 0.62-1.01) artırmadığını göstermişlerdir. Özellikle uzamış mekanik ventilasyon hasta grubunun değerlendirildiği bu meta-analiz için önemli bir sonuç olan 28 ila 60. günde mekanik ventilatör bağımsız gün sayısı (MD=0.14; %95 GA -0.36-0.08) benzer görülmüştür. Bunun yanında gruplar komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde ise inme (RR=0.73; %95 GA 0.44-1.20) gelişimi için fark gösterilememiş ancak restriktif transfüzyon grubu için miyokard infarktüsü (RR=0.28; %95 GA 0.09-0.85) ve ARDS (RR=0.64, %95 GA 0.42-0.99) gelişimi daha düşük oranlarda saptanmıştır (259). Çalışmamızda konu edilen hastaların özellikle uzun YBÜ yatış süresine sahip hasta grubu olduğu düşünülecek olursa, mekanik ventilasyon tedavisi altındaki hastalarda gerçekleştirilen eritrosit transfüzyonlarının sonuçlarının önemi anlaşılabacaktır. Bu anlamda çalışma grubumuzun %84.4 oranında mekanik ventilasyon altındaki hastalar olduğunu belirtmek önemlidir. Ayrıca bu hastalar eritrosit transfüzyonu öncesi ortalama 9[2.5-22] gün ile uzamış mekanik ventilasyon hasta grubunu oluşturmaktadır. Eritrosit transfüzyonu sonrası mekanik ventilatör bağımlı gün sayısı açısından gruplar arası farklılık görülmemekle birlikte ortalama 11[6.5-24.5] gün olarak gözlenmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların %46.8'inin mekanik ventilasyon gereksinimi olmaksızın taburcu edildikleri görülmüştür. Yine TRISS çalışması için ortalama çalışmaya dahil edilme süresi YBÜ'ye kabulden sonra 21 saat ve TRICC çalışması için ise 14 saat olarak bildirilmiştir (10,191). Kritik yaşlı hastalar üzerinde yapılan daha küçük ölçekli bir başka çalışmada ise dahil edilme süresi 96 saat olarak bildirilmektedir (115). Bu süreler, muhtemelen O₂ arz-talep dengesinin en fazla bozulabileceği kritik hastalığın erken dönemini kapsamaları nedeni ile çalışmamızdan farklıdır. Bu anlamda çalışmamız, hemodinamik olarak

stabil olmayan ve akut kanaması olan hastaları dışlaması nedeni ile YBÜ'ye başvurunun erken dönemine odaklanmamıştır. Yoğun bakım ilişkili kronik hastalık anemisi ve transfüzyon stratejilerini konu edinen çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun bu anlamda çalışmaya dahil edilmeden önceki YBÜ'de yatış süreleri ortalama 13[7-23] gün olarak saptanmıştır.

Vlaar ve ark. 2020 yılı meta-analizlerinde sepsis veya septik şoklu yoğun bakım hastalarında kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisini liberal bir stratejiyle karşılaştırıldığında, bir yıllık uzun vadeli mortalite (RR=0.98; %95 GA 0.87-1.1) ve 30 ila 90 günlük kısa vadeli mortalitede (RR=1.02; %95 GA 0.91-1.13) fark oluşturmadığını saptamışlardır. Ayrıca ilk yılda ölçülen yaşam kalitesi indeksi (MD=0.4; %95 GA 7.88-8.68), inme (RR=0.58; %95 GA 0.23-1.47), miyokard infarktüsü (RR=1.70; %95 GA 0.78-3.67) ve renal replasman tedavisi ihtiyacı (RR=1.02; %95 GA 0.67-1.55) açısından kısıtlayıcı ve liberal stratejiler ile benzer sonuçlar bildirilmiştir. Ek olarak kısıtlayıcı transfüzyon stratejisinin, daha az kan ürününün kullanılması (MD=-2.45 ünite; %95 GA -3.4--0.49) ve daha düşük transfüzyon oranları (RR=9,65; %95 GA 0.61-0.70) ile sonuçlandığı gösterilmiştir (259). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %61'inin sepsis ve septik şok tanısı ile YBÜ'ye kabul edildiği göz önünde bulundurulacak olursa özellikle sepsis ve septik şok tanılı hastalarda bulgularımızın geçerlilik gösterebileceği düşünülmektedir. Transfüzyon stratejisinden bağımsız olarak YBÜ'ye başvuru nedeni olarak sepsis ve septik şok bildirilen hastalarda 90 günlük mortalitede risk artışı saptanmamıştır (Ayarlanmış OR=1.600; %95 GA 0.431-5.940; p=0,483). Bununla birlikte çok değişkenli analiz sonrası, transfüzyon stratejisinden bağımsız olarak 90 günlük mortalite ile ilişki saptanan tek değişkenin transfüzyon günü SOFA skoru olduğu bulunmuştur (Ayarlanmış OR=1.375; %95 GA 1.071-1.765; p=0,013). Bu durum eritrosit transfüzyonu yapılan bu gruptaki hastalarda, kan akışının eşit olmayan dağılımı, eritrositlerin zayıf deformasyonu ve septik şokta dokunun bozulmuş doku O₂ talebine bağlanabilir. Çalışmamız bulguları özelinde transfüzyon öncesi O₂ER değerleri düşük olan hastalar transfüzyon sonrası oksijenizasyon parametrelerinde önemli iyileşme göstermemiştir. Bu gelecekte O₂ dağıtımını optimize etme gerekliliği olan hastalar dışında transfüzyonun geciktirilerek, transfüzyonla ilişkili

komplikasyonlara karşı koruyucu bir faktör olarak hizmet edebileceği anlamına gelebilir.

Bir başka açıdan transfüzyon için nörofizyolojik kriterlerin daha rasyonel olabileceği ve giderek keyfi Hb düzeylerinin yerini nörokritik bakımda transfüzyona dayalı tetikleyicilerin alabileceği öne sürülmektedir (220). Eritrosit transfüzyonu travmatik beyin hasarlı hastalarda bir dizi potansiyel mekanizma yoluyla serebral oksijenizasyonu etkileyebilir. Kanın O₂ taşıma kapasitesini artırmanın yanı sıra, dolaşım hacmini artırarak serebral kan akışını artırabilir. Aynı zamanda dolaşım ağının NO salınımıyla verdiği tepki kan viskozitesini de etkilemekte, bu da vazodilatasyona ve fonksiyonel kapiller yoğunluğun artmasına katkıda bulunabilmektedir (359). Vlaar ve ark. nörolojik hasarı olan hastalarda restriktif transfüzyonun mortalite üzerindeki (RR=1.20; %95 GA 0.71-2.03) ve inme üzerindeki (RR=1.12; %95 GA 0.58-2.14) etkisini belirsiz olarak saptamıştır. Fonksiyonel iyileşme skorları açısından da restriktif ve liberal stratejiler arasında fark saptanmamıştır. Restriktif transfüzyon, glaskow koma skoru veya 3 ila 6 ayda bağımsız yaşam takibi (RR=0.96; %95 GA 0.79-1.16) ile değerlendirilen, zayıf fonksiyonel iyileşmesi olan hasta sayısında fark yaratmadığı görülmüştür. Restriktif transfüzyon, ARDS (RR=0.85; %95 GA 0.52-1.40) veya enfeksiyonlar (RR=0.79; %95 GA 0.53–1.19) açısından da fark oluşturmamaktadır (259). Çalışmamızda da bu anlamda serebrovasküler komorbiditesi bulunan hastaların oranı %32.5 olarak görülmektedir. Transfüzyon stratejisinden bağımsız olarak bu hastalar için 90 günlük mortalitede risk artışı görülmemiştir (OR=0.853; %95 GA 0.299-2.436; p=0,767). Ayrıca bu komorbiditelerin sadece kardiyopulmoner resusitasyon sonrası takip edilen hipoksik iskemik ensefalopati ve eski geçirilmiş inme hastalarını kapsadığını belirtmek önemlidir. Karotis darlığı, travmatik beyin hasarı ve intrakraniyal bası bulguları olan hastalar veri tutarsızlığı oluşturma potansiyeli nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Solid doku tümörü olan YBÜ hastalarını içeren iki tek merkezli RKÇ (360,361) ve hematolojik malignite tanısı ile hastaneye yatırılan hastaları içeren iki çalışma (362,363) bir meta-analizde değerlendirilmiştir. Bu hastalarda restriktif transfüzyon, 30 günlük mortalitede (RR=1.40; %95 GA 1.12-1.75), 60 ve 90 günlük

mortalitede bir artışa neden olabilmektedir (RR=1.26; %95 GA 1.06-1.50). Ancak inme açısından risk artışı gösterilmemiştir (RR=2.54; %95 GA 0.59-10.86). Bunun yanında restriktif transfüzyon stratejisi ile malignite hastalarında miyokard infarktüsü açısından (RR=1.24; %95 GA 0.39-3.92) ve renal replasman terapisi ihtiyacı açısından (RR=1.38; %95 GA 0.73-2.59) fark oluşturmadığı saptanmıştır. Enfeksiyon riskinde (RR=2.69; %95 GA 1.01-7.18) minimal bir artış gösterilse de yeterli etki büyüklüğü gösterilememiştir (259). YBÜ çalışmaları özelinde çoğu çalışma bu alt popülasyonu içermediğinden klinik yorum yapılacak veri oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda yer alan hastaların %32.5'inde solid ya da hematolojik malignite varlığı bildirilmiştir. Transfüzyon stratejisinden bağımsız olarak bu hastalar için 90 günlük mortalitede risk artışı görülmemiştir (OR=1.050; %95 GA 0.405-2.718; p=0,920).

Akut koroner sendrom, tromboz veya koroner arterlerde kan akışını kısıtlayan stenoz nedeniyle miyokarda düşük DO₂ seviyesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bu popülasyonda DO₂'yi arttırmanın teorik bir mantığı bulunmaktadır. Ancak veriler, transfüzyon alan hastalarda depolama sırasında eritrositlerin, NO ve 2,3-DPG tükenmesi nedeniyle O₂ dağıtımını mutlaka artırmadığını ve tersine transfüzyonun trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu artırıp vazokonstrüksiyona neden olabileceğini öne sürmektedir (364,365). Aynı zamanda, kan viskozitesindeki artış, kapiller geçiş süresinin heterojenliğini artırarak, oksijenize kanı dokular arasında etkili bir şekilde yönlendirerek miyokardiyal O₂ ekstraksiyonunu bozabilmektedir (259). Hebert ve ark.'nın 2001 yılında gerçekleştirdikleri TRICC çalışmasındaki kardiyovasküler hastalığı olan 357 kritik hastayı kapsayan bir alt grup analizinde, liberal transfüzyon grubunda ve kısıtlayıcı transfüzyon grubunda genel mortalite benzer oranda saptanmıştır. (366). 2011 yılında Carson ve ark. FOCUS çalışmasında, kardiyovasküler risk faktörleri olan 2016 hastada, 60.günde mortalite oranı veya yardımsız 3 metre mesafeye kadar yürüme yeteneği açısından gruplar arasında hiçbir fark saptanmamıştır. Ayrıca hastane içi akut miyokard infarktüsü insidansında veya 3.yıldaki mortalite oranlarında da herhangi bir fark bulunmamıştır (3). Aynı araştırmacıların FOCUS katılımcılarının uzun vadeli sonuçlarına odaklandıkları 2015 yılında yapılan daha sonraki bir çalışmalarında, uzun vadeli mortalite yine gruplar arasında anlamlı

farklılık göstermemiştir (%43.2 liberal ve %40.8 kısıtlayıcı; HR=1.09; %95 GA 0.95–1.25; p=0,21) ve ölüm nedenlerinde de herhangi bir fark saptanmamıştır (367). Yakın zamanlı bir meta-analizde, restriktif transfüzyon stratejisi, bu hastalarda 30 ila 60 günlük mortalite (RR=1.31; %95 GA 0.98-1.75) ve tekrarlayan miyokard infarktüsü ile (RR=0.74; %95 GA 0.47-1.16) ilişkisiz saptanmıştır (259). 2021 yılında Ducrocq ve ark. tarafından gerçekleştirilen REALITY çalışması, akut miyokard infarktüsü ve anemisi olan hastalar arasında, kısıtlayıcı bir transfüzyon stratejisi ile liberal bir transfüzyon stratejisi karşılaştırıldığında, 30 gün sonra majör kardiyovasküler olayların benzer bir oranda görülmesiyle sonuçlanmıştır (116). 2011 yılında Cooper ve ark. tarafından gerçekleştirilen CRIT çalışması, akut miyokard infarktüsü ve anemisi olan 45 hastada liberal veya restriktif transfüzyon stratejisini karşılaştırmış ve hastane içi mortalite, tekrarlayan miyokard infarktüsü veya konjestif kalp yetmezliği gibi daha kötü klinik sonuçlar ile liberal transfüzyon stratejisini ilişkili saptamıştır (368). Ancak farklı olarak, akut koroner sendromlu hastalarla yapılan iki küçük çalışmanın birleştirilmiş analizinde restriktif bir transfüzyon stratejisi ile artan mortalite saptanmıştır (368,369). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda %35.1 oranında kardiyovasküler sistem hastalığı bulunmakla birlikte, transfüzyon stratejisinden bağımsız şekilde 90 günlük mortalite ile ilişkili görülmemiştir (OR=0.819; %95 GA 0.276-2.429; p=0,719).

5.6. Çalışmamızın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Yapılan literatür değerlendirmelerinde bu çalışma, bugüne kadar eritrosit transfüzyonu ile ilgili tüm oksijenizasyon parametreleri ve komplikasyonları, mortalite gibi klinik hasta sonuçları ile birlikte incelemek üzere gerçekleştirilmiş, oksijenizasyon bağımlı transfüzyon tetikleyicileri hakkında kapsamlı dinamik bir genel bakış sunan ilk çalışma olarak dikkat çekmektedir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmanın benzersiz değeri, eritrosit transfüzyonu ile Hb seviyesinden bağımsız olarak, global O₂ dağıtımındaki değişimlerin değerlendirilmesidir. Bu açıdan araştırmamız eritrosit transfüzyonu ile doku oksijenizasyonunun optimizasyonu arasındaki dinamik etkileşime ışık tutmaktadır. Bu çerçevede bulgularımızın önemi çalışma sınırlarının çok ötesine uzanmakta, YBÜ’de hasta merkezli bireyselleşmiş bakımın ve kanıta dayalı tıbbın temel ilkeleriyle derinden örtüşmektedir.

Çalışmamız tek merkezde gerçekleştirilmiş ve dâhil edilen hasta sayısı az olsa da öncesinde iyi kurgulanmış metodoloji beraberinde veri tutarlılığının sağlanması değerlidir. Bunun yanında literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamız hem erken hem geç dönem komplikasyonları ele alarak 90 günlük uzun vadeli klinik sonuçları değerlendirmek üzere tasarlanmıştır. Bu nedenle transfüzyonun geç komplikasyonlar ve hasta sonuçları üzerindeki etkilerine değinilmesi önemlidir. Çalışmamızın bu açıdan komplikasyon sıklığı üzerine daha önce gerçekleştirilen çalışmalar ile oluşturulmuş literatüre ciddi katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz. Ek olarak sadece DO_2 ve VO_2 ilişkisine odaklanan parametreler ile doku oksijenizasyonu üzerine çıkarım yapmak yerine, serebral doku oksijenizasyonundaki değişimleri de dinamik NIRS düzeyleri ile değerlendirme amacı da taşımaktadır. Bu anlamda bulgularımız klinik yoruma katkı sağlamaktadır. Ayrıca bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, transfüzyona duyulan ihtiyaç ile olumsuz sonuçlar açısından daha büyük risk altındaki hastaların seçilmesi kafa karışıklığı oluşturmaktadır. Bu nedenle çalışmamıza sadece eritrosit transfüzyonu alan hastaların dahil edilmesi, benzer klinik özelliklere ve benzer hastalık şiddetlerine sahip hastalarda sonuçların değerlendirilmesi potansiyel bir yanlılığı önlemektedir. Bununla birlikte YBÜ'deki çok faktörlü tedavi ortamı düşünülürse tek başına mortalite ya da belirli komplikasyonların gelişimi açısından sadece eritrosit transfüzyonu sorumlu tutularak mutlak risk atfedilemez. Bu nedenle çalışmamızda birincil sonuç olarak mortaliteyi değerlendirmek yerine, oksijenizasyon parametrelerinde transfüzyon ile iyileşmenin araştırılması, ikincil sonuç olarak ise erken ve geç dönem olarak ayrı ayrı komplikasyonların değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yanlarındanıdır. Bunun yanında 90 günlük mortalite değerlendirilirken, tüm bağımsız değişkenlerin tek değişkenli analize tabi tutulması ve anlamlı görülenlerin çok değişkenli analiz ile birlikte değerlendirilmesi, karıştırıcı faktörleri ortadan kaldırmaya yardımcı olmaktadır. Ek olarak ciddi sayıda hastayı çalışma dışı bırakmamıza neden olsa da dışlama kriterlerimizin sonuçlarımızın tutarlılığına katkısı yadsınamaz. Bu anlamda öncelikle SvO_2 ve $ScvO_2$ korelasyonunu bozacak potansiyel nedenler olarak akut kalp yetmezliği veya akut miyokard infarktüsü kliniğindeki hastalar, solunum yetmezliği veya ciddi hipoksemi ile takip edilen hastalar, ARDS kliniğindeki hastalar, septik şok kliniğindeki hastalar

ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ek olarak serebral NIRS değerlerini etkileme potansiyelleri açısından da karotis darlığı, travmatik beyin hasarı ve intrakraniyal bası bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sadece eritrosit transfüzyonunun oksijenizasyon parametreleri üzerine atfedilebilir sonuçları göstermesi açısından oluşturulmuş bu uygun metodoloji çalışmamızın bir diğer güçlü tarafını göstermektedir.

Her ne kadar muhtemel yanlılık ve taraf tutma olasılıkları düşünülerek uygun bir prospektif kohort çalışması metodolojisi ile çalışmamız gerçekleştirilse de belirli kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışmamızın temel sınırlamalarından biri örneklem büyüklüğüdür. Bu sınırlama, bulgularımızın daha geniş hasta popülasyonlarına genellenebilirliğini potansiyel olarak etkileyebilir. Ayrıca, çalışmanın gözlemsel kohort tasarımı, doğal olarak seçim yanlılığı riskini ortaya çıkarmaktadır. Eritrosit transfüzyonu ile oksijenizasyon parametrelerinde ve klinik sonuçlarda gözlenen değişiklikler arasında nedensel ilişkilerin direk kurulamaması riski ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle diğer klinik değişkenlerin açıklanan sonuçlara katkıda bulunmuş olabileceği olasılığını göz ardı edemeyiz. Transfüzyonun net etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir RKÇ'ye ihtiyaç açıktır. Bu anlamda çalışmamız hipotez üreten bir çalışma olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca çalışmamızın tek merkezde gerçekleştirilmiş olması bulgularımızın dış geçerliliğini sınırlayabilir. Kurumumuzdaki hasta popülasyonu, transfüzyon protokolleri ve klinik uygulamalar, yoğun bakım ortamlarının daha geniş çeşitliliğini tam olarak temsil etmeyebilir ve potansiyel olarak sonuçlarımızın diğer hastanelere ve sağlık sistemlerine genellenebilirliğini kısıtlayabilir. Yaş, komorbiditeler ve hastalığın şiddeti gibi hasta özelliklerine dayalı olarak eritrosit transfüzyonunun farklı etkilerini değerlendirmek için alt grup analizlerinin gerçekleştirilmesi ve oksijenizasyon bağımlı transfüzyon stratejilerinin spesifik hasta alt gruplarına göre uyarlanması hasta sonuçlarını daha da iyileştirebilir. Ancak çalışmadaki hasta sayımız için bu alt grup analizi mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık, ScvO₂ ve SvO₂'nin eşdeğer olduğunu varsayarak çeşitli çıkarımlar yapmamızda yatmaktadır. Ancak fizyolojik süreçte bu durumun böyle olmadığını da bilmekteyiz. Nitekim günümüz yoğun bakım tıbbında

yatak başında kolay ve rutin kullanımı olan araçlarla, klinisyenin transfüzyon kararı vermesine yardımcı olacak işaretlerle ilgilenilmektedir. Bu nedenle öncelikle SVK yeri uygun olmayan hastalar analiz dışında bırakılmıştır. Yine bu detayı göz önünde bulundurarak olası bir yanlılığı engellemek adına, ScvO₂ ve SvO₂ farklılığını artıracak hasta grubunu dışlayarak ve potansiyel taraf tutma engellenmeye çalışılmıştır. Ek olarak kısıtlı zaman dilimindeki ölçümlerimizin daha sonra meydana gelebilecek olası değişiklikleri gözden kaçırmış olması mümkündür. Daha uzun vadeli etkileri belirlemek ve gelişen bu farklılığın etki süresini gözlemlemek için daha uzun süre aralıklı ölçümler gerekmektedir.

Gelecekteki araştırma çabaları, kapsamlı veri toplama ve karıştırıcı değişkenler için kontrol sağlayan daha fazla hastanın dahil edildiği, çok merkezli prospektif randomize çalışmalar kullanarak bu sınırlamaları gidermeyi amaçlamalıdır. Ek olarak bulgularımızı farklı hasta popülasyonları, değişik klinik ortamlarda doğrulamak ve genişletmek için gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaya özgü fizyolojik hedeflerle transfüzyona karar verme yaklaşımlarını değerlendirmeye yönelik en iyi araçları belirlemek için çeşitli bilgi boşluklarının giderilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, dolaşımdaki eritrosit miktarının işlevselliği ve bunun DO₂ ile ilişkisini değerlendirmek için hizmet edebilecek yeni biyobelirteçler veya fizyolojik parametrelerin tanımlanması olgunlaşmamış bir çalışma alanıdır. Ayrıca spesifik organa özel anemi intoleransının biyolojik belirteçlerini değerlendiren çalışmalar da geleceğin potansiyel araştırma konularındandır. Bununla birlikte geleneksel Hb bazlı eşiklerle karşılaştırıldığında oksijenizasyon parametreleri rehberliğinde bireysel transfüzyon stratejilerinin maliyet etkinliğinin değerlendirilmesi de çok önemlidir. Bunlar, transfüzyon optimizasyonunun sağkalım, yaşam kalitesi ve kaynak kullanımı da dahil olmak üzere hasta sonuçları üzerindeki maliyet etkinliğini uzun vadeli araştırmalıdır. Bir başka açıdan klinik karar vermede yapay zekâ tabanlı sistemlerin günümüzde oldukça dikkat çekmesi nedeniyle çoklu veri akışlarını (monitörlerden, laboratuvar sonuçlarından ve elektronik sağlık kayıtlarından) değerlendiren gerçek zamanlı risk analizi sistemlerini kullanan entegre yaklaşımlar, kritik hastalık sırasında transfüzyon kararı vermeyi ve olasılık sonuçlarını değerlendiren çalışmalar geleceğin potansiyel araştırma konuları arasındadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Transfüzyon öncesi O₂ER ile değerlendirilen ve doku oksijenizasyonu açısından transfüzyondan esas fayda görmesi beklenen yüksek O₂ER düzeyine sahip hastaların DO₂ ve VO₂ dengesinin transfüzyon ile iyileştiği sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanında düşük O₂ER değerine sahip hastaların ise bu anlamda transfüzyondan fayda görmedikleri görülmektedir. Ancak serebral doku oksijenizasyonunun, DO₂/VO₂ dengesinden bağımsız olarak eritrosit transfüzyonu ile iyileştiği sonucuna ulaşılmıştır. Yine makrohemodinamik değişkenlerin oksijenizasyon parametrelerine bakılmaksızın arttığı saptanmıştır. Düşük ve yüksek O₂ER değerlerine sahip hastaların, DO₂/VO₂ dengesindeki dinamik değişimlere göre transfüzyondan daha fazla fayda gördüğü sonucuna ulaşılsa da bu durum erken ve geç dönem komplikasyonlar ile 7, 28, 90 günlük mortalite sonucu açısından hastalarda farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Bu durumun potansiyel nedeni, eritrosit transfüzyonunun yoğun bakım ortamındaki birden çok tedavi modalitesinden sadece biri olduğunu kabul etmekte yatmaktadır. Bu çerçevede transfüzyon tıbbına, transfüzyon ile oksijenizasyon parametrelerindeki değişimi gösteren sonuçlarımız ile gelecekteki klinik çalışmalar için mantıksal bir bakış açısı sunmaktayız. Çalışmamız O₂ER, ScvO₂ ve AV-O₂ farkı gibi fizyolojik parametrelerin bireyselleştirilmiş transfüzyon kararları için kılavuz olma potansiyelini vurgularken, hasta grupları arasında klinik sonuçlarda anlamlı fark bulunmaması, eritrosit transfüzyonunun kritik hastalarda kapsamlı bakımın yalnızca bir unsuru olduğunu düşündürmektedir. Hasta temelli bireysel tedavi stratejilerinin her geçen gün önem kazandığı yoğun bakım tıbbında, transfüzyon kararı özelinde çeşitli fizyolojik parametrelerin, Hb seviyesinin, serebral oksijenizasyonun ve O₂ER'nin de entegre edileceği çok faktörlü bir uygulama stratejisi, gerçekten transfüzyondan fayda görecektir hasta grubunu belirleme potansiyeline sahiptir. Transfüzyon tıbbında gelecekteki klinik çalışmalar, çeşitli fizyolojik parametreleri, Hb seviyelerini, serebral oksijenasyonu ve O₂ER'yi kişiselleştirilmiş transfüzyon stratejilerine entegre eden çok faktörlü bir yaklaşımı dikkate almalıdır. Ayrıca bu yolla aneminin iskemik komplikasyonlarından ve gereksiz transfüzyonun getireceği risklerden hastalar korunarak, sağlık sistemi üzerindeki maliyet ve iş yükü azaltılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Warner MA, Hanson AC, Frank RD, Schulte PJ, Go RS, Storlie CB, et al. Prevalence of and Recovery From Anemia Following Hospitalization for Critical Illness Among Adults. *JAMA Netw Open* 2020;3(9).
2. Seitz KP, Sevransky JE, Martin GS, Roback JD, Murphy DJ. Evaluation of RBC transfusion practice in adult ICUs and the effect of restrictive transfusion protocols on routine care. *Crit Care Med* 2017;45(2):271–81.
3. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patients after Hip Surgery. *N Engl J Med* 2011;365(26):2453–62.
4. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2011;114(2):283–92.
5. DeBellis RJ. Anemia in critical care patients: Incidence, etiology, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Heal Pharm* 2007;64(3):S14–21.
6. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2021(12).
7. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery: The TRACS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;304(14):1559–67.
8. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165(6).
9. Yamal JM, Rubin ML, Benoit JS, Tilley BC, Gopinath S, Hannay HJ, et al. Effect of Hemoglobin Transfusion Threshold on Cerebral Hemodynamics and Oxygenation. *J Neurotrauma* 2015;32(16):1239.
10. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(15):1381–91.
11. Pasvolsky O, Shepshelovich D, Berger T, Tadmor B, Shochat T, Raanani P, et al. Extended Follow-up of an Educational Intervention Encouraging Appropriate Use of Blood Transfusions. *Acta Haematol* 2020;143(5):446–51.
12. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016;316(19):2025–35.

13. Tobian AAR, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. *Transfusion* 2016;56(10):2627–30.
14. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol* 2014;89(1):88–96.
15. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, Trivella M, Doree C, Holst L, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352.
16. Ng PY, Chan HCV, Ip A, Ling L, Chan KM, Leung KHA, et al. Restrictive and liberal transfusion strategies in extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective observational study. *Transfusion* 2023;63(2):294–304.
17. Gönderen K, Gönderen A. Blood Transfusion Practice in Critically Ill Patients and Clinical Outcomes. *J Med Surg Intensive Care Med* 2019;10(3):90–4.
18. Møller MH, Sigurðsson MI, Olkkola KT, Rehn M, Yli-Hankala A, Chew MS. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: A clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine: Endorsement by the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2022;66(5):638–9.
19. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med* 2013;41(6):1412–20.
20. Fogagnolo A, Taccone FS, Vincent JL, Benetto G, Cavalcante E, Marangoni E, et al. Using arterial-venous oxygen difference to guide red blood cell transfusion strategy. *Crit Care* 2020;24(1).
21. Kocsi S, Demeter G, Érces D, Kaszaki J, Molnár Z. Central Venous-To-Arterial CO₂-Gap May Increase in Severe Isovolemic Anemia. *PLoS One* 2014;9(8):e105148.
22. Zeroual N, Blin C, Saour M, David H, Aouinti S, Picot MC, et al. Restrictive Transfusion Strategy after Cardiac Surgery Role of Central Venous Oxygen Saturation Trigger: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2021;134(3):370–80.
23. Orlov D, O'Farrell R, McCluskey SA, Carroll J, Poonawala H, Hozhabri S, et al. The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery. *Transfusion* 2009;49(4):682–8.
24. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2012;157(1):49–58.

25. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century-part 2. *Transfus Med* 2012;22(6):372–6.
26. Giangrande PLF. The history of blood transfusion. *Br J Haematol* 2000;110(4):758–67.
27. Savinkina AA, Haass KA, Sapiano MRP, Henry RA, Berger JJ, Basavaraju SV, et al. Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures - findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion* 2020;60(2):10–6.
28. Lawrence C. Blood. *Lancet* 2011;377(9773):1231.
29. Gombotz H. Patient Blood Management: A Patient-Orientated Approach to Blood Replacement with the Goal of Reducing Anemia, Blood Loss and the Need for Blood Transfusion in Elective Surgery. *Transfus Med Hemotherapy* 2012;39(2):67–72.
30. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(12):1499-507.
31. De Bruin S, Scheeren TWL, Bakker J, Van Bruggen R, Vlaar APJ, Antonelli M, et al. Transfusion practice in the non-bleeding critically ill: An international online survey-the TRACE survey. *Crit Care* 2019;23(1):1–8.
32. Corwin HL, Hampers MD, Surgenor SD. Blood Transfusion Issues in the Critically Ill. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;6(3):271-8.
33. Nakane M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients. *J Intensive Care* 2020;8(1).
34. Holcomb JB, Del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg* 2013;148(2):127–36.
35. Lelubre C, Vincent JL. Red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):43.
36. Cable CA, Razavi SA, Roback JD, Murphy DJ. RBC Transfusion Strategies in the ICU: A Concise Review. *Crit Care Med* 2019;47(11):1637.
37. Wilczek DF, Herzyk J, Krzych LJ, Marraccini C, Czempik PF, Wilczek D, et al. Appropriateness of Allogeneic Red Blood Cell Transfusions in Non-Bleeding Patients in a Large Teaching Hospital: A Retrospective Study. *J Clin Med* 2023;12(4):1293.
38. Díaz MQ, Borobia AM, Erce JAG, Maroun-Eid C, Fabra S, Carcas A, et al. Appropriate use of red blood cell transfusion in emergency departments: a study in five emergency departments. *Blood Transfus* 2017;15(3):199.

39. Hunsicker O, Materne L, Bünger V, Krannich A, Balzer F, Spies C, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in ARDS patients with and without ECMO. *Crit Care* 2020;24(1):1–12.
40. Rajasekaran S, Sanfilippo D, Shoemaker A, Curtis S, Zuiderveen S, Ndika A, et al. Respiratory impairment after early red cell transfusion in pediatric patients with ALI/ARDS. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:646473.
41. Vignon P, Evrard B, Asfar P, Busana M, Calfee CS, Coppola S, et al. Fluid administration and monitoring in ARDS: which management? *Intensive Care Med* 2020;46(12):2252.
42. Egea-Guerrero JJ, García-Sáez I, Quintana-Díaz M. Trigger transfusion in severe traumatic brain injury. *Med Intensiva* 2022;46(3):157–60.
43. East JM, Viau-Lapointe J, McCredie VA. Transfusion practices in traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31(2):219.
44. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011–23.
45. Nemeth E, Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):671–81.
46. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GMT. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth* 2011;107(Suppl 1):i41–59.
47. Carson JL, Triulzi DJ, Ness PM. Indications for and Adverse Effects of Red-Cell Transfusion. *N Engl J Med* 2017;377(13):1261–72.
48. Mannem HC, Donahoe MP. Transfusion and Acute Respiratory Distress Syndrome: Clinical Epidemiology, Diagnosis, Management, and Outcomes. *Hematol Abnorm Acute Lung Syndr* 2016;213.
49. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119(7):1757–67.
50. Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. *Hematology* 2018;2018(1):585–94.
51. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019;133(17):1840–53.
52. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44(12):1774–89.

53. Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011;51(2):338–43.
54. Menis M, Anderson SA, Forshee RA, Mckean S, Johnson C, Holness L, et al. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) and potential risk factors among the inpatient US elderly as recorded in Medicare administrative databases during 2011. *Vox Sang* 2014;106(2):144–52.
55. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010;50(10):2080–99.
56. Fong IW. Blood Transfusion-Associated Infections in the Twenty-First Century: New Challenges. *Curr Trends Concerns Infect Dis* 2020;191.
57. Blajchman MA. Immunomodulation and blood transfusion. *Am J Ther* 2002;9(5):389–95.
58. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996;101(3):299–308.
59. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007;21(6):327–48.
60. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: A reappraisal. *Curr Opin Hematol* 2017;24(6):551.
61. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60(4):443–51.
62. Savage WJ. Transfusion Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(3):619–34.
63. Osterman JL, Arora S. Blood Product Transfusions and Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(6):1159–70.
64. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009;23(5):225–9.
65. Grandone E, Colaizzo D, Mastroianno M, Petruzzelli F, Di Mauro L, Carella M, et al. Pulmonary embolism associated with transfusion after severe post-partum haemorrhage: is less more? *Blood Transfus* 2020;18(1):13.
66. Shohat N, Ludwick L, Goh GS, Sherman M, Paladino J, Parvizi J. Blood transfusions increase the risk for venous thromboembolism events following total joint arthroplasty. *Sci Reports* 2021;11(1):1–11.

67. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood Transfusions, Thrombosis and Mortality in Hospitalized Cancer Patients. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377.
68. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003;361(9352):161–9.
69. Strobel E. Hemolytic Transfusion Reactions. *Transfus Med Hemotherapy* 2008;35(5):346.
70. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med* 2019;381(2):150–62.
71. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts-blood transfusion. *N Engl J Med* 1999;340(6):438–47.
72. Wang H, Ren D, Sun H, Liu J. Research progress on febrile non-hemolytic transfusion reaction: a narrative review. *Ann Transl Med* 2022;10(24):1401.
73. Ezidiegwu CN, Lauenstein KJ, Rosales LG, Kelly KC, Bernard Henry J. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. Management by premedication and cost implications in adult patients. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(9):991–5.
74. Chonat S, Arthur CM, Zerra PE, Maier CL, Jajosky RP, Yee MEM, et al. Challenges in preventing and treating hemolytic complications associated with red blood cell transfusion. *Transfus Clin Biol* 2019;26(2):130–134.
75. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, Lin Y, Cserti-Gazdewich CM, Messner HA, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 2015;126(3):406–14.
76. Rühl H, Bein G, Sachs UJH. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009;23(1):62–71.
77. Dwyre DM, Holland P V. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008;95(2):85–93.
78. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives. *J Blood Med* 2019;10:405.
79. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, Lebuffe G. Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(2):173–81.
80. Arora S, Tania P. Physiology of Oxygen Transport and its Determinants in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2019;23(Suppl 3):S172.
81. Mangin O. High oxygen affinity hemoglobins. *La Rev Med interne* 2017;38(2):106–12.

82. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474–502.
83. Themelin N, Biston P, Massart J, Lelubre C, Piagnerelli M. Effects of red blood cell transfusion on global oxygenation in anemic critically ill patients. *Transfusion* 2021;61(4):1071–9.
84. Hébert PC, Van Der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004;20(2):187–212.
85. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, Metz RI, Mickell JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990;18(12):1316–9.
86. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J* 2015;45(1):227–43.
87. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 2010;98(1):2–11.
88. Treacher DF, Leach RM. Oxygen transport-1. Basic principles. *BMJ* 1998;317(7168):1302–6.
89. Gutierrez G, Wulf-Gutierrez ME, Reines HD. Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17(2):107–17.
90. Silance PG, Simon C, Vincent JL. The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 1994;105(4):1190–7.
91. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473(7347):298–307.
92. D'Alessandro A, Nemkov T, Sun K, Liu H, Song A, Monte AA, et al. AltitudeOmics: Red Blood Cell metabolic adaptation to high altitude hypoxia. *J Proteome Res* 2016;15(10):3883.
93. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008;30(4):393–402.
94. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992;72(2):449–89.
95. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med* 2011;365(6):537–47.
96. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin–oxygen dissociation curve. *Breathe* 2015;11(3):194.

97. Nichols D, Nielsen ND. Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective. *Crit Care Clin* 2010;26(2):239–53.
98. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusion: physiology of oxygen transport. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(2):163–71.
99. Gnaiger E, Lassnig B, Kuznetsov A, Rieger G, Margreiter R. Mitochondrial oxygen affinity, respiratory flux control and excess capacity of cytochrome c oxidase. *J Exp Biol* 1998;201(Pt 8):1129–39.
100. Gnaiger E. Oxygen conformance of cellular respiration: A perspective of mitochondrial physiology. *Adv Exp Med Biol* 2003;543:39–55.
101. Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2017;31(4):205–22.
102. Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997;77(3):731–58.
103. Pinto AJ, Roschel H, de Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RMR, Silva CA, et al. Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 2017;16(7):667–74.
104. Szlapinski SK, Hill DJ. Metabolic Adaptations to Pregnancy in Healthy and Gestational Diabetic Pregnancies: The Pancreas - Placenta Axis. *Curr Vasc Pharmacol* 2021;19(2):141–53.
105. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019;7.
106. Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: Oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care* 2005;9(5):441.
107. Nasser B, Tageldein M, Al Mesned A, Kabbani M. Effects of blood transfusion on oxygen extraction ratio and central venous saturation in children after cardiac surgery. *Ann Saudi Med* 2017;37(1):31.
108. Janotka M, Ostadal P. Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion. *Mol Cell Biochem* 2021;476(3):1313–26.
109. Martinez-Rivera C, Portillo K, Muñoz-Ferrer A, Martínez-Ortiz ML, Molins E, Serra P, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD* 2012;9(3):243–50.
110. Sepehrvand N, Alemayehu W, Rowe BH, McAlister FA, van Diepen S, Stickland M, et al. High vs. low oxygen therapy in patients with acute heart failure: HiLo-HF pilot trial. *ESC Hear Fail* 2019;6(4):667.

111. Irarrázaval S, Allard C, Campodónico J, Pérez D, Strobel P, Vásquez L, et al. Oxidative Stress in Acute Hypobaric Hypoxia. *High Alt Med Biol* 2017;18(2):128–34.
112. Czempik PF, Pluta MP, Krzych ŁJ. Physiologic approach to red blood cell transfusion in non-bleeding critically ill patients. *Arch Med Sci* 2022;18(5):1423.
113. Tomic Mahecic T, Dünser M, Meier J. RBC Transfusion Triggers: Is There Anything New? *Transfus Med Hemotherapy* 2020;47(5):361–9.
114. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010;14(2).
115. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Crit Care Med* 2013;41(10):2354–63.
116. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, Lemesle G, Cachanado M, Durand-Zaleski I, et al. Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(6):552–60.
117. Chacko J, Brar G. Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Critically Ill Patients. *Indian J Crit Care Med* 2019;23(3):181–4.
118. Napolitano LM. Anemia and Red Blood Cell Transfusion: Advances in Critical Care. *Crit Care Clin* 2017;33(2):345–64.
119. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017;377(22):2133–44.
120. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, Hill J, Murphy MF. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;351.
121. Czempik PF, Krzych ŁJ. Anemia of critical illness: a narrative review. *Acta Haematol Pol* 2022;53(4):249–57.
122. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):944–82.
123. Trikha A, Singh PM. Management of major obstetric haemorrhage. *Indian J Anaesth* 2018;62(9):698.
124. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, S. P. Lam C, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International

expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92(10):1068–78.

125. Raasveld SJ, de Bruin S, Reuland MC, van den Oord C, Schenk J, Aubron C, et al. Red Blood Cell Transfusion in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2023;330(19):1852-1861.

126. Spahn DR, Madjdpour C. Physiologic transfusion triggers: do we have to use (our) brain? *Anesthesiology* 2006;104(5):905–6.

127. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4(4).

128. Kim JH, Shin HJ, You HS, Park Y, Ahn KH, Jung JS, et al. Effect of a Patient Blood Management Program on the Appropriateness of Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery. *J Korean Med Sci* 2023;38(8).

129. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(1).

130. Burri E, Potocki M, Drexler B, Schuetz P, Mebazaa A, Ahlfeld U, et al. Value of arterial blood gas analysis in patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care* 2011;15(3):R145.

131. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19(Suppl 3):S8.

132. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368–77.

133. Vincent JL, e Silva AQ, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20(1).

134. Dos Santos EC, Orbegoza D, Mongkolpun W, Galfo V, Nan W, Gouvêa Bogossian E, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Effects of Transfusion on Hemodynamic and Oxygenation Variables. *Crit Care Med* 2020;48(2):241–8.

135. Sehgal LR, Zebala LP, Takagi I, Curran RD, Votapka T V., Caprini JA. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion* 2001;41(5):591–5.

136. Leach RM, Teacher DF. The relationship between oxygen delivery and consumption. *Dis Mon* 1994;40(7):301–68.

137. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11(6):449–51.

138. Jansen TC, Van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009;37(10):2827–39.
139. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology* 2012;116(6):1367–76.
140. Park YH, Lee JH, Song HG, Byon HJ, Kim HS, Kim JT. The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. *Anesth Analg* 2012;115(6):1302–7.
141. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30(8):1572–8.
142. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005;103(2):249–57.
143. Hartog C, Bloos F. Venous oxygen saturation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28(4):419–28.
144. Gutierrez G. Central and mixed venous O₂ saturation. *Turkish J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48(1):2–10.
145. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 2010;14(5):R193.
146. Nebout S, Pirracchio R. Should We Monitor ScVO₂ in Critically Ill Patients? *Cardiol Res Pract* 2012;2012(1).
147. De Backer D. Novelties in the evaluation of microcirculation in septic shock. *J Intensive Med* 2022;3:124–30.
148. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(12):1795.
149. Kattan E, Castro R, Vera M, Hernández G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med* 2020;8(12):789.
150. Pavez N, Kattan E, Vera M, Ferri G, Valenzuela ED, Alegría L, et al. Hypoxia-related parameters during septic shock resuscitation: Pathophysiological determinants and potential clinical implications. *Ann Transl Med* 2020;8(12):784–784.

151. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007;11(5):R101.
152. Stock MC, Ryan ME. Oxygen consumption calculated from the Fick equation has limited utility. *Crit Care Med* 1996;24(1):86–90.
153. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):1–9.
154. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18(6).
155. Neidhart P, Malacrida R, Tatti B, Schwieger IM, Morel DR. Comparison of three different methods for measuring oxygen delivery/consumption in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3(5):17.
156. Leiner T, Tanczos K, Molnar Z. Avoiding perioperative oxygen debt. *J Emerg Crit Care Med* 2020;4(0).
157. Hlastala MP. Multiple inert gas elimination technique. *J Appl Physiol* 1984;56(1):1–7.
158. Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK, Gill J, Disselkamp M. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Curr Opin Crit Care* 2015;21(5):381–7.
159. Vincent JL. The International Sepsis Forum’s frontiers in sepsis: high cardiac output should be maintained in severe sepsis. *Crit Care* 2003;7(4):276.
160. Mung’Ayi V, Sharif T, Odaba DS. Blood transfusion and oxygen extraction ratio in patients admitted to the general intensive care unit: A quasi experimental study. *African J Emerg Med*. 2014;4(2):66–70.
161. Oliynyk O V., Rorat M, Barg W. Oxygen metabolism markers as predictors of mortality in severe COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;103:452.
162. Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(10):1246.
163. Condello I, Santarpino G, Nasso G, Moscarelli M, Fiore F, Speziale G. Associations between oxygen delivery and cardiac index with hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass. *JTCVS Tech* 2020;2:92.
164. Ranucci M, Castelvechio S, Ditta A, Brozzi S, Boncilliv, Baryshnikova E. Transfusions during cardiopulmonary bypass: better when triggered by venous oxygen saturation and oxygen extraction rate. *Perfusion* 2011;26(4):327–33.

165. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 2012;26(4):279–87.
166. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 2015;19(1).
167. Olopade CO, Mensah E, Gupta R, Huo D, Picchietti DL, Gratton E, et al. Noninvasive Determination of Brain Tissue Oxygenation during Sleep in Obstructive Sleep Apnea: A Near-Infrared Spectroscopic Approach. *Sleep* 2007;30(12):1747.
168. Chan MJ, Chung T, Glassford NJ, Bellomo R. Near-Infrared Spectroscopy in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(4):1155–65.
169. Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 2005;52(1):79–87.
170. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004;29(4):463–87.
171. Kmiec MM, Hou H, Lakshmi KM, Drews TM, Prabhat AM, Petryakov SV, et al. Transcutaneous oxygen measurement in humans using a paramagnetic skin adhesive film. *Magn Reson Med* 2019;81(2):781.
172. Smith BM, Desvigne LD, Slade JB, Dooley JW, Warren DC. Transcutaneous oxygen measurements predict healing of leg wounds with hyperbaric therapy. *Wound Repair Regen* 1996;4(2):224–9.
173. Riefkohl R, Cox EB, Kosanin R, Beder AH. Evaluation of transcutaneous oxygen tension monitoring during cosmetic surgery. *Aesthetic Plast Surg* 1987;11(2):117–20.
174. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane database Syst Rev* 2015;2015(6):CD004123.
175. Childs C, Soltani H. Abdominal Cutaneous Thermography and Perfusion Mapping after Caesarean Section: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(22):1–22.
176. Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY, Delph Y. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992;39(6):617–32.
177. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005;103(2):419–28.
178. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24(3):487–97.

179. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008;34(4):659–63.
180. Gattinoni L, Pesenti A, Matthay M. Understanding blood gas analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):91–3.
181. Hadian M, Pinsky MR. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* 2006;10:Suppl 3.
182. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1120–4.
183. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, Van Der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(6):752–61.
184. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:74.
185. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171(2):221–6.
186. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc* 2013;88(10):1127–40.
187. Singer AJ, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, Khorasonchi A, Thode HC, et al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. *Acad Emerg Med* 2014;21(8):853–7.
188. Gicheru B, Shah J, Wachira B, Omuse G, Maina D. The diagnostic accuracy of an initial point-of-care lactate at the emergency department as a predictor of in-hospital mortality among adult patients with sepsis and septic shock. *Front Med* 2023;10.
189. Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, Nomura R, Fujita M, Kudo D, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Med Surg* 2016;3(4):293.
190. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a Hemodynamic Marker in the Critically Ill. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(3):267.
191. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in

critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340(6):409–17.

192. Kim SH, Lilot M, Murphy LSL, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, et al. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2014;119(2):332–46.

193. Meier J, Müller MM, Lauscher P, Sireis W, Seifried E, Zacharowski K. Perioperative Red Blood Cell Transfusion: Harmful or Beneficial to the Patient? *Transfus Med Hemotherapy* 2012;39(2):98.

194. Mehta Y, Sharma J. Current Guidelines for Blood Conservation in Cardiac Surgery. *Indian J Anaesth* 2009;53(3):265.

195. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):344–9.

196. Tüzen AS, Aksun M, Sencan A, Girgin S, Gölboyu BE, Kırbaş G, et al. Protocol: Assessment of oxygen extraction rate changes following red blood cell transfusion in the intensive care unit: a protocol for a prospective observational non-interventional study. *BMJ Open* 2023;13(8):74413.

197. Adamczyk S, Robin E, Barreau O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffé G, et al. [Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(6):522–30.

198. Ba VN, Bota DP, Mélot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):406–10.

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

200. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, MacKirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32(1):100–9.

201. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1049–57.

202. Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:5 Suppl.

203. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest* 1995;108(3):767–71.

204. Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, Lee RJ, MacKirdy F, McClelland DB, et al. Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines. *Transfusion* 2004;44(10):1405–11.
205. Vincent JL, Jaschinski U, Wittebole X, Lefrant JY, Jakob SM, Almekhlafi GA, et al. Worldwide audit of blood transfusion practice in critically ill patients. *Crit Care* 2018;22(1):1–9.
206. Free RJ, Sapiano MRP, Chavez Ortiz JL, Stewart P, Berger J, Basavaraju S V. Continued stabilization of blood collections and transfusions in the United States: Findings from the 2021 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion* 2023;63:Suppl 4.
207. Vincent JL, Sakr Y, Creteur J. Anemia in the intensive care unit. *Can J Anaesth* 2003;50.
208. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care--a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2006;34(4):434–7.
209. Grant MC, Whitman GJ, Savage WJ, Ness PM, Frank SM. Clinical predictors of postoperative hemoglobin drift. *Transfusion* 2014;54(6):1460–8.
210. George TJ, Beaty CA, Kilic A, Haggerty KA, Frank SM, Savage WJ, et al. Hemoglobin Drift after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;94(3):703.
211. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W. Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol* 1997;273.
212. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18(8):555–9.
213. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16(1):36–41.
214. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Mélot C, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23(2):159–62.
215. Von Ahsen N, Müller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27(12):2630–9.
216. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 2009;37(6):1906–12.

217. Claessens YE, Fontenay M, Pene F, Chiche JD, Guesnu M, Hababou C, et al. Erythropoiesis abnormalities contribute to early-onset anemia in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1):51–7.
218. Hof L, Choorapoikayil S, Meybohm P, Zacharowski K. Patient Blood Management in intensive care patients. *Curr Opin Crit Care* 2021;27(6):709–16.
219. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, Barrett BJ, Cooper ES, DeChristopher PJ, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(2):130–8.
220. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Murillo-Cabezas F. Optimal hemoglobin concentration in patients with subarachnoid hemorrhage, acute ischemic stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(2):156–62.
221. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283–97.
222. Lelubre C, Vincent JL, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. *Minerva Anestesiol* 2016;82(9):1010–6.
223. Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Evidence Base for Restrictive Transfusion Triggers in High-Risk Patients. *Transfus Med Hemotherapy* 2015;42(2):110.
224. Leal-Noval SR, Arellano-Orden V, Muñoz-Gómez M, Cayuela A, Marín-Caballeros A, Rincón-Ferrari MD, et al. Red Blood Cell Transfusion Guided by Near Infrared Spectroscopy in Neurocritically Ill Patients with Moderate or Severe Anemia: A Randomized, Controlled Trial. *J Neurotrauma* 2017;34(17):2553–9.
225. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 2001;120(4):1262–70.
226. Malhotra R, Kashani KB, Macedo E, Kim J, Bouchard J, Wynn S, et al. A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(5):814–22.
227. Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin Epidemiol* 2010;3(1):1–5.
228. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;42(7):812–8.

229. Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J, et al. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO₂ and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg* 1995;80(2):269–75.
230. Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;20(2):255–68.
231. Vincent JL. Which carries the biggest risk: Anaemia or blood transfusion? *Transfus Clin Biol* 2015;22(3):148–50.
232. Reggiori G, Occhipinti G, De Gasperi A, Vincent JL, Piagnerelli M. Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(12):3041–6.
233. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Gulbis B, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Anemia in sepsis: the importance of red blood cell membrane changes. *Transfus Altern Transfus Med* 2007;9(3):143–9.
234. Van der Linden P, Gilbert E, Paques P, Simon C, Vincent JL. Influence of hematocrit on tissue O₂ extraction capabilities during acute hemorrhage. *Am J Physiol* 1993;264.
235. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30(10):2249–54.
236. Leal-Noval SR, Muñoz-Gómez M, Jiménez-Sánchez M, Cayuela A, Leal-Romero M, Puppo-Moreno A, et al. Red blood cell transfusion in non-bleeding critically ill patients with moderate anemia: is there a benefit? *Intensive Care Med* 2013;39(3):445–53.
237. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119(5):1461–8.
238. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36(9):2667–74.
239. Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, Hollmann MW, Veelo DP, Binnekade JM, et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study. *Transfusion* 2018;58(2):498–506.
240. Broksø Holst L. Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J* 2016;63(2).
241. Yao RQ, Ren C, Zhang ZC, Zhu YB, Xia ZF, Yao YM. Is haemoglobin below 7.0 g/dL an optimal trigger for allogenic red blood cell transfusion in patients

admitted to intensive care units? A meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* 2020;10(2).

242. Doctor A, Stamler JS. Nitric oxide transport in blood: a third gas in the respiratory cycle. *Compr Physiol* 2011;1(1):541–68.

243. Ochocinska MJ, Spitalnik SL, Abuhamad A, Bennett-Guerrero E, Carlo WA, Cherukuri M, et al. NIH Workshop 2018: Towards Minimally Invasive or Noninvasive Approaches to Assess Tissue Oxygenation Pre- and Post-transfusion. *Transfus Med Rev* 2021;35(1):46–55.

244. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609–19.

245. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* [Internet]. 2015;350:h1354.

246. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018;200:96–101.

247. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglia AM, Karaskov A, Galas FRBG, et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2015;115(4):511–9.

248. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2016;125(1):46–61.

249. Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, Harboe S, Damas P. Are Blood Transfusions Associated with Greater Mortality Rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Study. *Anesthesiology* 2008;108(1):31–9.

250. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010;14(3):1–10.

251. Park DW, Chun BC, Kwon SS, Yoon YK, Choi WS, Sohn JW, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2012;40(12):3140–5.

252. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486–552.

253. Meier J, Filipescu D, Kozek-Langenecker S, Llau Pitarch JV, Mallett S, Martus P, et al. Intraoperative transfusion practices in Europe. *Br J Anaesth* 2016;116(2):255-61.
254. Yang WW, Thakkar RN, Gehrie EA, Chen W, Frank SM. Single-unit transfusions and hemoglobin trigger: relative impact on red cell utilization. *Transfusion* 2017;57(5):1163-70.
255. Barr PJ, Donnelly M, Cardwell CR, Parker M, Morris K, Bailie KEM. The appropriateness of red blood cell use and the extent of overtransfusion: right decision? Right amount? *Transfusion* 2011;51(8):1684-94.
256. Docherty A, Walsh TS. Should blood transfusion be individualised? We are not sure. *Intensive Care Med* 2015;41(11):1980-2.
257. Yuruk K, Almac E, Bezemer R, Goedhart P, De Mol B, Ince C. Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery. *Transfusion* 2011;51(5):961-7.
258. Morita Y, Chin-Yee I, Yu P, Sibbald WJ, Martin CM. Critical oxygen delivery in conscious septic rats under stagnant or anemic hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):868-72.
259. Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, Wijnberge M, Antonelli M, Aubron C, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2020;46(4):673-96.
260. Maar SP. Searching for the Holy Grail: a review of markers of tissue perfusion in pediatric critical care. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(12):883-7.
261. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007;35(7):1639-44.
262. Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med* 2013;39(4):612-9.
263. Tanaka S, Escudier E, Hamada S, Harrois A, Leblanc PE, Vicaut E, et al. Effect of RBC Transfusion on Sublingual Microcirculation in Hemorrhagic Shock Patients: A Pilot Study. *Crit Care Med* 2017;45(2):e154-60.
264. Ospina-Tascón GA, Marin AFG, Echeverri GJ, Bermudez WF, Madriñán-Navia H, Valencia JD, et al. Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O₂ extraction during septic shock. *J Appl Physiol* 2017;122(6):1406-17.

265. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009;37(12):3124–57.
266. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler OP. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology* 2004;100(1):70–6.
267. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279(3):217–21.
268. Czempik PF, Gierczak D, Wilczek D, Krzych ŁJ. The Impact of Red Blood Cell Transfusion on Blood Lactate in Non-Bleeding Critically Ill Patients-A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* 2022;11(4).
269. Parimi N, Fontaine MJ, Yang S, Hu PF, Li HC, Mackenzie CF, et al. Blood Transfusion Indicators Following Trauma in the Non-Massively Bleeding Patient. *Ann Clin Lab Sci* 2018;48(3):279–85.
270. De Backer D. Is microcirculatory assessment ready for regular use in clinical practice? *Curr Opin Crit Care* 2019;25(3):280–4.
271. Hébert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1998;26(3):482–7.
272. Hébert PC, Fergusson DA, Stather D, McIntyre L, Martin C, Doucette S, et al. Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33(1):7–12.
273. van Woerkens ECSM, Trouwborst A, van Lanschot JJB. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992;75(5):818–21.
274. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270(14):1724–30.
275. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000;92(6):1646–52.
276. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002;96(4):871–7.

277. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than $7.3 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. *Anesthesiology* 2000;92(2):407–13.
278. Habler OP, Messmer KFW. The physiology of oxygen transport. *Transfus Sci* 1997;18(3):425–35.
279. Roberson RS, Bennett-Guerrero E. Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *Mt Sinai J Med* 2012;79(1):66.
280. Lauscher P, Kertscho H, Schmidt O, Zimmermann R, Rosenberger P, Zacharowski K, et al. Determination of organ-specific anemia tolerance. *Crit Care Med* 2013;41(4):1037–45.
281. Carson JL. Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am J Surg* 1995;170(6A Suppl):S32–6.
282. Vincent JL, Sakr Y, De Backer D, Van der Linden P. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(2):209–19.
283. Hébert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004;20(2):225–35.
284. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin* 2004;20(2):213–23.
285. Spahn DR, Smith LR, Schell RM, Hoffman RD, Gillespie R, Leone BJ. Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance to normovolemic hemodilution. Comparison of single-vessel versus multivessel stenoses in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(2):231–9.
286. Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, Hutter JW, Tiede M, Kemming GI, et al. The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996;83(3):451–8.
287. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977;42(2):228–34.
288. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988 Nov 11;260(18):2700–3.
289. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, Stratton HH, Barie PS, Paloski WH, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982;22(9):741–6.
290. Casutt M, Seifert B, Pasch T, Schmid ER, Turina MI, Spahn DR. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 1999;27(10):2194–200.

291. Steffes CP, Bender JS, Levison MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991;19(4):512–7.
292. Gramm J, Smith S, Gamelli RL, Dries DJ. Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock* 1996;5(3):190–3.
293. Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Langdale LA, Krause LM, et al. Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia. *N Engl J Med* 1986;314(26):1653–6.
294. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007;132(6):1817–24.
295. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008;34(12):2218–25.
296. Zeroual N, Samarani G, Gallais J, Culas G, Saour M, Mourad M, et al. ScvO₂ changes after red-blood-cell transfusion for anaemia in cardiothoracic and vascular ICU patients: an observational study. *Vox Sang* 2018;113(2):136–42.
297. Surve RM, Muthuchellappan R, Rao GSU, Philip M. The effect of blood transfusion on central venous oxygen saturation in critically ill patients admitted to a neurointensive care unit. *Transfus Med* 2016;26(5):343–8.
298. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Kelley S, Viele M, et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000;93(4):1004–10.
299. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98–104.
300. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med* 2016;42(11):1801–4.
301. Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, et al. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007;33(10):1719–25.
302. Van Beest PA, Van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, et al. No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care* 2010;14(6).
303. Kocsi S, Demeter G, Fogas J, Érces D, Kaszaki J, Molnár Z. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(3):291–7.

304. Surve RM, Bansal S, Muthuchellappan R. Red Blood Cell Transfusion Practices in the Neurointensive Care Unit: A Narrative Review. *J Neuroanaesth Crit Care* 2019;6(2):72–9.
305. Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Crit Care* 2014;18(6).
306. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002;28(3):272–7.
307. Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, et al. Venoarterial PCO₂-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care* 2017;7(1).
308. Krantz T, Warberg J, Secher NH. Venous oxygen saturation during normovolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(8):1149–56.
309. Gu WJ, Kong YJ, Li YJ, Wang CM. P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ as a red blood cell transfusion trigger and prognostic indicator for sepsis-related anaemia: protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open* 2022;12(10).
310. Maddirala S, Khan A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. *Crit Care Clin* 2010;26(2):323–33.
311. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(6):597–604.
312. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000;89(4):1317–21.
313. Creteur J. Muscle StO₂ in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(3):361–6.
314. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J Surg Res* 2003;110(1):217–21.
315. Serraino GF, Murphy GJ. Effects of cerebral near-infrared spectroscopy on the outcome of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review of randomised trials. *BMJ Open* 2017;7(9).
316. Crispin P, Forwood K. Near Infrared Spectroscopy in Anemia Detection and Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2021;35(1):22–8.
317. Davies DJ, Su Z, Clancy MT, Lucas SJE, Dehghani H, Logan A, et al. Near-Infrared Spectroscopy in the Monitoring of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *J Neurotrauma* 2015;32(13):933–41.

318. Smith J, Bricker S, Putnam B. Tissue oxygen saturation predicts the need for early blood transfusion in trauma patients. *Am Surg* 2008;74(10):1006–11.
319. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(1):36–47.
320. Donati A, Damiani E, Luchetti MM, Domizi R, Scorcella C, Carsetti A, et al. Microcirculatory effects of the transfusion of leukodepleted or non-leukodepleted red blood cells in patients with sepsis: a pilot study. *Crit Care* 2014;18(1).
321. Baenziger O, Keel M, Bucher HU, Wolf M. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy--a parameter for monitoring tissue oxygenation? *Adv Exp Med Biol* 2009;645:161–6.
322. Yuruk K, Bartels SA, Milstein DMJ, Bezemer R, Biemond BJ, Ince C. Red blood cell transfusions and tissue oxygenation in anemic hematology outpatients. *Transfusion* 2012;52(3):641–6.
323. Van Hoften JCR, Verhagen EA, Keating P, Ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(5).
324. Bailey SM, Hendricks-Muoz KD, Wells JT, Mally P. Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants. *Am J Perinatol* 2010;27(6):445–53.
325. Creteur J, Neves AP, Vincent JL. Near-infrared spectroscopy technique to evaluate the effects of red blood cell transfusion on tissue oxygenation. *Crit Care* 2009;13(Suppl 5).
326. Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intensive Care* 2011;1(1).
327. Kiraly LN, Underwood S, Differding JA, Schreiber MA. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically injured trauma patients. *J Trauma* 2009;67(1):29–32.
328. McCredie VA, Piva S, Santos M, Xiong W, de Oliveira Manoel AL, Rigamonti A, et al. The Impact of Red Blood Cell Transfusion on Cerebral Tissue Oxygen Saturation in Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care* 2017;26(2):247–55.
329. Vretzakis G, Georgopoulou S, Stamoulis K, Tassoudis V, Mikroulis D, Giannoukas A, et al. Monitoring of brain oxygen saturation (INVOS) in a protocol to direct blood transfusions during cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *J Cardiothorac Surg* 2013;8(1).
330. Lejus C, De Windt A, LeBoeuf-Pouliquen D, Le Roux C, Bérard L, Asehnoune K. A retrospective study about cerebral near-infrared spectroscopy monitoring during

paediatric cardiac surgery and intra-operative patient blood management. *Anaesthesia, Crit care pain Med* 2015;34(5):259–63.

331. Figaji AA, Zwane E, Kogels M, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, et al. The effect of blood transfusion on brain oxygenation in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(3):325–31.

332. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 2005;33(5):1104–8.

333. De Backer D, Dubois MJ. Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(3):200–3.

334. Weinberg JA, MacLennan PA, Vandromme-Cusick MJ, Angotti JM, Magnotti LJ, Kerby JD, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in trauma patients. *Shock* 2012;37(3):276–81.

335. Scheuzger J, Zehnder A, Meier V, Yeginsoy D, Flükiger J, Siegemund M. Sublingual microcirculation does not reflect red blood cell transfusion thresholds in the intensive care unit—a prospective observational study in the intensive care unit. *Crit Care* 2020;24(1).

336. Blumberg N, Zhao H, Wang H, Messing S, Heal JM, Lyman GH. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007;47(4):573–81.

337. Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus* 2013;11(2):193–202.

338. Offner PJ. Age of blood: does it make a difference? *Crit Care* 2004;8(Suppl 2):S24.

339. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(43):17063–8.

340. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(2):195–208.

341. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus* 2019;17(1):27–52.

342. Baek JH, Buehler PW. Can molecular markers of oxygen homeostasis and the measurement of tissue oxygen be leveraged to optimize red blood cell transfusions? *Curr Opin Hematol* 2019;26(6):453–60.

343. Gonzalez AM, Yazici I, Kusza K, Siemionow M. Effects of fresh versus banked blood transfusions on microcirculatory hemodynamics and tissue oxygenation in the rat cremaster model. *Surgery* 2007;141(5):630–9.

344. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, Ddungu H, Kyeyune D, Musisi E, et al. Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(23):2514–23.
345. Shah A, Brunskill SJ, Desborough MJ, Doree C, Trivella M, Stanworth SJ. Transfusion of red blood cells stored for shorter versus longer duration for all conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(12).
346. Middelburg RA, Van De Watering LMG, Van Der Bom JG. Blood transfusions: good or bad? Confounding by indication, an underestimated problem in clinical transfusion research. *Transfusion* 2010;50(6):1181–3.
347. Athar MK, Puri N, Gerber DR. Anemia and blood transfusions in critically ill patients. *J blood Transfus* 2012;2012:1–7.
348. Ghiani A, Sainis A, Sainis G, Neurohr C. Anemia and red blood cell transfusion practice in prolonged mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center: an observational study. *BMC Pulm Med* 2019;19(1).
349. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311(13):1317–26.
350. Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345(17):1230–6.
351. Engoren M, Arslanian-Engoren C. Long-term Survival in the Intensive Care Unit After Erythrocyte Blood Transfusion. *Am J Crit Care* 2009;18(2):124–31.
352. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 2003;54(5):898–907.
353. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 2014;127(2).
354. Stokes EA, Wordsworth S, Staves J, Mundy N, Skelly J, Radford K, et al. Accurate costs of blood transfusion: a microcosting of administering blood products in the United Kingdom National Health Service. *Transfusion* 2018;58(4):846–53.
355. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010;50(4):753–65.
356. Holst LB, Carson JL, Perner A. Should red blood cell transfusion be individualized? No. *Intensive Care Med* 2015;41(11):1977–9.

357. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl).
358. Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, et al. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest* 2001;119(6):1850–7.
359. Martini J, Carpentier B, Chávez Negrete A, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006;35(1–2):51–7.
360. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, et al. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2017;45(5):766–73.
361. De Almeida JP, Vincent JL, Galas FRBG, De Almeida EPM, Fukushima JT, Osawa EA, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;122(1):29–38.
362. DeZern AE, Williams K, Zahurak M, Hand W, Stephens RS, King KE, et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. *Transfusion* 2016;56(7):1750–7.
363. Webert KE, Cook RJ, Couban S, Carruthers J, Lee KA, Blajchman MA, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion* 2008;48(1):81–91.
364. Silvain J, Pena A, Cayla G, Brieger D, Bellemain-Appaix A, Chastre T, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. *Eur Heart J* 2010;31(22):2816–21.
365. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignalou JB, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol* 2014;63(13):1289–96.
366. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29(2):227–34.
367. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2022;385(9974):1183.

368. Cooper HA, Rao S V., Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011;108(8):1108–11.

369. Mazza BF, Freitas FGR, Barros MMO, Azevedo LCP, Machado FR. Blood transfusions in septic shock: is 7.0 g/dL really the appropriate threshold? *Rev Bras Ter intensiva* 2015;27(1):36–43.



YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ERİTROSİT TRANSFÜZYONU STRATEJİSİNİN YÖNLENDİRİCİSİ OLARAK OKSİJEN EKSTRAKSİYON ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Oksijenasyon temelli fizyolojik tetikleyicileri göz önünde bulunduran kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, bireyselleşmiş transfüzyon stratejilerini geliştirebilir. Bu çalışma, O₂ER'ye odaklanarak eritrosit transfüzyonunun oksijenasyon parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi ve kritik hastalarda transfüzyon ilişkili klinik sonuçları araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Yoğun bakım transfüzyon protokollerine göre eritrosit transfüzyonu alan, kanamayan hastalarda prospektif, gözlemsel bir çalışma yürütülmüştür. Hastalar transfüzyon öncesi O₂ER düzeylerine göre (%30 eşik değer) iki grupta değerlendirilmiştir. Birincil sonuç transfüzyon sonrası O₂ER'deki değişiklik yüzdesini içerirken, ikincil sonuçlar transfüzyonla ilişkili olumsuz olayları, mekanik ventilasyon süresini, yoğun bakım ve hastanede kalış süresinin yanı sıra mortalite gelişimini içermektedir.

Bulgular: Transfüzyon ile O₂ER>%30 grubu ScvO₂, O₂ER gibi oksijenizasyon belirteçlerinde iyileşme gösterirken diğer grupta ise bu değişim saptanmamıştır. Bunun yanında CaO₂, CcvO₂ ve serebral NIRS transfüzyon sonrası her iki grupta da artış göstermiştir. Ancak mekanik ventilasyon ve vazopressöre bağlı gün sayısı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi klinik sonuçlar gruplar arasında fark oluşturmamıştır. Ayrıca 7, 28 ve 90 günlük sağkalım oranları benzer saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız eritrosit transfüzyonunun başta O₂ER olmak üzere oksijenasyon parametreleri üzerindeki etkisine dair umut verici bilgiler ortaya çıkarsa da, bu değişikliklerin anlamlı klinik sonuçlara dönüşmediği görülmüştür. Bu nedenle çeşitli oksijenasyon parametreleri transfüzyon kararlarına entegre edilerek gelecekteki çalışmalar ile daha incelikli ve hasta merkezli bir yaklaşım mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Eritrosit Transfüzyonu, Fizyolojik Tetikleyiciler, Oksijen Ekstraksiyon Oranı, Oksijenasyon Parametreleri

EVALUATION OF OXYGEN EXTRACTION RATE AS A GUIDE RED BLOOD CELL TRANSFUSION STRATEGY IN INTENSIVE CARE UNIT

Aim: A personalized approach considering oxygenation-based physiological triggers may enhance the development of individualized transfusion strategies. This study aims to assess the impact of erythrocyte transfusion on oxygenation parameters, with a focus on O₂ER, and explore transfusion-related clinical outcomes in critically ill patients.

Method: A prospective observational study was conducted in a critically ill patient population receiving erythrocyte transfusion according to intensive care transfusion protocols. Patients were categorized into two groups based on pre-transfusion O₂ER levels (30% threshold). Primary outcomes included the percentage change in O₂ER after transfusion, while secondary outcomes encompassed transfusion-related adverse events, mechanical ventilation duration, intensive care, and hospital stay, along with mortality development.

Results: The O₂ER>30% group demonstrated improvements in oxygenation markers such as ScvO₂ and O₂ER, while these changes were not observed in the other group. Additionally, variables including CaO₂, CcvO₂, and cerebral NIRS increased post-transfusion in both groups. However, clinical outcomes such as mechanical ventilation and vasopressor-dependent days, intensive care, and hospital stay did not differ between the groups. Furthermore, 7, 28, and 90-day survival rates were similar between the groups.

Conclusion: While our study reveals promising insights into the impact of erythrocyte transfusion on oxygenation parameters, especially O₂ER, these physiological changes did not translate into significant clinical outcomes. Therefore, a patient-centered approach, integrating various oxygenation parameters into transfusion decisions, may offer a more nuanced strategy for future clinical studies.

Keywords: Anemia, Erythrocyte Transfusion, Physiological Triggers, Oxygen Extraction Ratio, Oxygenation Parameters.