



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE
ETFAL SAĞLIK VE UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ

**FEBRİL NON-HEMOLİTİK TRANSFÜZYON
REAKSİYONUNUN, LÖKOSİT REDÜKSİYON SÜRESİ,
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU DEPOLAMA SÜRESİ VE
SİTOKİN DÜZEYLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mihriban Şimşek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE
ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ

**FEBRİL NON-HEMOLİTİK TRANSFÜZYON
REAKSİYONUNUN, LÖKOSİT REDÜKSİYON SÜRESİ,
ERİTROSİT SÜSPANSİYONU DEPOLAMA SÜRESİ VE
SİTOKİN DÜZEYLERİYLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mihriban Şimşek

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatih Özçelik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

İlk teşekkürümü, asistanlığımın son dönemlerinde eğitim sorumlumuz olan ve kısa sürede fazlaca bilgi, tecrübe ve emek sığdıran, uzman olabilmemiz için her türlü eğitimi vermeye çalışan, tez hazırlama sürecimde hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, sevgiyle bıkmadan öğreten, derslerde yaptığımız beyin fırtınalarıyla bize akademik düşünmeyi öğreten, bir baba şefkati ile her alanda gelişmemizi isteyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatih Özçelik'e ederim.

Asistanlığımın ilk dönemlerinde eğitim sorumlumuz olan ve üzerimde emeği bulunan saygıdeğer hocalarım Uzm. Dr. Fatma Turgay ve Doç. Dr. Erdinç Serin'e, ihtiyaç duyduğumuzda bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen Uzm. Dr. Zeynep Mine Yalçinkaya Kara ve Uzm. Dr. Merve Sena Odabaşı'ya, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan kıdemli asistan arkadaşım Uzm. Dr. Anıl Akkuş ve Uzm. Dr. Ayşe Beyza Bekgöz'e, tez hazırlama sürecimde maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan asistan arkadaşlarım Dr. Sema Kurnaz, Dr. Burakcan Koç, Dr. Simge Kılıçaslan ve Dr. Ulaş Canberk Gazey'e teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığımdan beri birlikte çalıştığım tüm teknisyenlerimize, personelimize teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecimde, kendisinden çok değerli bilgi ve tecrübeler edindiğim, birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum ve kendimi çok şanslı hissettiğim, azmini örnek aldığım kıymetli hocam, mikrobiyoloji uzmanı ve kan merkezi sorumlusu Doç. Dr. Nesrin Gareayaghi'ye ve tüm kan merkezi çalışanlarına desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

En özel teşekkürüm ise beni dünyaya getiren ve beni ben yapan, bu günlere gelmemi sağlayan, sevgisini ve ilgisini her daim üzerimde hissettiğim, hakkımı hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, canım annem Seher Şimşek'e, abilerimden geri kalmamam için beni teşvik ederek azim veren ve yeri geldiğinde acı gerçekleri dosdoğru söyleyen babam Dr. Ahmet Şimşek'e, hayatıma neşe katan, güldürürken düşündüren, olmazsa olmazlarım sevgili abilerim Dr. İsmail Şimşek ve Dr. Fatih Şimşek'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ivv
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARİHÇE	3
EPİDEMİYOLOJİ	4
KAN TRANSFÜZYONUNDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR	4
İnfüzyona Başlamadan Önce Yapılması Gerekenler	5
Transfüzyon ve Takibi.....	6
Kan Bileşenlerinin Isıtılması.....	6
Kan Bileşenlerinin Taşınması ve Filtre Edilmesi	7
Transfüzyon Uygulama Tipleri.....	7
1. Acil transfüzyon:.....	8
2. Otolog transfüzyon:	8
Kan Bileşen Çeşitleri	8
1. Tam kan:	10
2. Eritrosit süspansiyonları:	10
3. Trombosit süspansiyonları:	10
4. Taze donmuş plazma:	11
5. Işınlanmış kan ürünleri:.....	12
KAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI	12
İmmün Transfüzyon Reaksiyonları Sınıflandırma	12
1. Febril non- hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR):	13
2. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR):	14
ENDOJEN VE EKZOJEN PİROJENLER	15
Ekzojen Pirojenler	15

Endojen Pirojenler	15
1. İnterlökin-1 (IL-1 β , IL-1 α):	16
2. Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α):	16
3. İnterlökin-6 (IL-6):	16
4. İnterlökin-10 (IL-10):	16
5. İnterferon-gama (IFN- γ):	17
6. Prostaglandin E2 (PGE2):	17
GEREÇ VE YÖNTEM	17
ETİK KURUL ONAYI	17
Çıkar Çatışması	18
HASTA SEÇİMİ	18
Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonunun (FNHTR) Tespiti	20
LABORATUVAR ANALİZİ	20
ELİSA ÇALIŞMASI	24
Multiplex ELISA Çalışma Prensibi	25
IL-1 β ELISA Kiti Ölçüm Prensibi	25
PGE2 ELISA Kiti Ölçüm Prensibi	26
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
ÇALIŞMANIN POWER ANALİZİ	28
BULGULAR	288
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRMA	17
TRANSFÜZYONU YAPILAN ES BİLEŞENLERİNİN LÖKOSİT REDÜKSİYON VE DEPOLAMA SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	30
TRANSFÜZYONU YAPILAN ES BİLEŞENLERİNİN PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
TRANSFÜZYONU YAPILAN ES BİLEŞENLERİNİN IL-10 VE PGE2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
TARTIŞMA	73
ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI	78
SONUÇLAR	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	89
EK 1. Bilgilendirilmiş Onam Formu	89

EK 2. Transfüzyon İzlem Formu	90
EK 3. Etik Kurul Onay Belgesi	91
EK 4. Tez Çalışma Tasarımının STROBE Kılavuzuna Göre Uygunluğu	96
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	99



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACD: Asit-Sitrat-Dekstroz

AHTR: Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

CD4+TH hücreleri: Yardım T Lenfosit hücreleri

CD8+T hücreleri: Sitotoksik T Lenfositleri

CMV: Sitomegalovirüs

COX: Siklooksijenaz

CPD: Sitrat-Fosfat-Dekstroz

CPDA-1: Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin

DAT: Direkt Antiglobulin Testi

DİK: Dissemine İnvasküler Koagülasyon

ES: Eritrosit Süspansiyonu

ES-DS: Eritrosit Süspansiyonu Depolama Süresi

FNHTR: Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

GHTR: Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

GVHD: Graft versus Host Hastalığı

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HRP: Horseradish Peroksidase

IFN- γ : İnterferon-gama

IL-1 α : İnterlökin-1 Alfa

IL-1 β : İnterlökin-1 Beta

IL-10: İnterlökin-10

IL-6: İnterlökin 6

LRS: Lökosit Redüksiyon Süresi

NF-κ: Nükleer Faktör- Kappa

NK: Doğal Öldürücü Hücreler

NSAID: Steroid Olmayan Anti-enflamatuar İlaç

Ö-LR: Lökosit Redüksiyon Öncesi

PAGGS-M: Fosfat Adenozin Guanozin Glukoz Salin Mannitol

PGE2: Prostaglandin E2

ROC: Receiver Operating Characteristic

SAG-M: Salin-Adenin-Glukoz-Mannitol

S-LR: Lökosit Redüksiyon Sonrası

S-TR: Transfüzyon Sonrası

TACO: Transfüzyon ile İlişkili Dolaşım Yüklenmesi

TDP: Taze Donmuş Plazma

TİİM: Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör- Alfa

TRALI: Transfüzyon ile İlişkili Akut Akciğer Hasarlanması

TS: Trombosit Süspansiyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ES transfüzyon sonrası FNHTR gözlenen ve gözlenmeyen hastaların demografik özellikleri ve aldıkları ES ait verilerinin karşılaştırılması	28
Tablo 2: FNHTR ve kontrol gruplarındaki hastaların lökosit redüksiyon öncesi, lökosit redüksiyon sonrası ve transfüzyon sonrası plazmalara ait proinflamatuvar sitokin düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 3: FNHTR ve kontrol gruplarındaki hastaların lökosit redüksiyon öncesi, lökosit redüksiyon sonrası ve transfüzyon sonrası plazmalara ait anti-inflamatuvar sitokin ve PGE2 düzeylerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4: Tüm çalışma gruplarına ait lökosit redüksiyon süresi (LRS), ES depolama süresi (ES-DS) ve S-LR plazma sitokin ve PGE2 parametreleri arasında yapılan korelasyon matriks analizi	47
Tablo 5: Tüm çalışma gruplarına ait lökosit redüksiyon süresi (LRS), ES depolama süresi (ES-DS) ve S-TR plazma sitokin ve PGE2 parametreleri arasında yapılan korelasyon matriks analizi	48
Tablo 6: S-LR plazma kullanılarak ölçülen sekiz bağımsız değişkenin FNHTR durumu üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi	63
Tablo 7: Üç bağımsız değişkenin FNHTR durumu (bağımlı değişken) üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi	64
Tablo 8: Korelasyon Matriks.....	64
Tablo 9: S-TR plazma kullanılarak ölçülen sekiz bağımsız değişkenin FNHTR durumu üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi	66
Tablo 10: S-TR plazma düzeyleri baz alınarak iki bağımsız değişkenin FNHTR durumu (bağımlı değişken) üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi	67
Tablo 11: Korelasyon Matriks.....	68
Tablo 12: LRS \leq 150 ve LRS>150 dakika olan tüm katılımcıların FNHTR durumu, sitokin ve PGE2 düzeylerinin karşılaştırılması	71
Tablo 13: ES-DS \leq 8 ve ES-DS>8 gün olan tüm katılımcıların FNHTR durumu, sitokin ve PGE2 düzeylerinin karşılaştırılması	72

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kan alımında kullanılan filtrelili 5’li torba	21
Şekil 2: Diversiyon torbasından Ö-LR örneklerinin alınması.....	22
Şekil 3: A) Tam kanın ekstraksiyon cihazı ile bileşenlerine ayrışması, B) Konsantre ES’nin SAG-M ek solüsyonu ile karışması ve filtrasyonu	23
Şekil 4: Tam kanın bileşenlerine ayrılması ve hematokrit oranları şematik resmi	27
Şekil 5: FNHTR ve kontrol gruplarının yaş ve kadın cinsiyet oranlarını temsil eden çubuk grafiği.....	29
Şekil 6: FNHTR ve kontrol gruplarının LRS ve ES-DS değerlerini temsil eden çubuk grafiği	30
Şekil 7: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-1 β düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	38
Şekil 8: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-1 α düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	39
Şekil 9: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-6 düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	40
Şekil 10: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma TNF- α düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	41
Şekil 11: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IFN- γ düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	42
Şekil 12: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-10 düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	43
Şekil 13: Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma PGE2 düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği	44

Şekil 14: Tüm hasta gruplarının LRS ile S-LR plazma, IFN- γ ve IL-10 arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği..	49
Şekil 15: Tüm hasta gruplarının ES-DS ile S-TR plazma IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve IL-10 arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği	50
Şekil 16: S-LR plazma TNF- α , IFN- γ ve IL-10 testlerinin FNHTR oluşumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları	69
Şekil 17: S-TR plazma IFN- γ ve IL-10 testlerinin FNHTR oluşumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları	70



ÖZET

AMAÇ: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında (FNHTR), lökosit redüksiyon (LR) süresi (LRS) ve eritrosit süspansiyonu depolama süresi (ES-DS)'nin ateş reaksiyonuna neden olan pirojen ve sitokin ilişkisi halen tartışmalıdır. Bu çalışmada FNHTR'ye bağlı reaksiyonu ön görebilmek için LR öncesi (Ö-LR), LR (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma sitokin (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , IL-10 ve IL-6) ve PGE2 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkezli prospektif cohort olarak planlanan çalışmaya, ES transfüzyonu alanlardan FNHTR tespit edilen 40 hasta deney grubu olarak ve transfüzyon reaksiyonu gelişmeyen 60 hasta kontrol grubu olarak alındı. ES transfüzyonu yapılan tüm hastaların transfüzyon sonrası plazmaları toplandı. Hastaların demografik, klinik özellikleri, LRS, ES-DS ve kan grupları kayıt altına alındı. Toplanan tüm plazmalarda sitokin ve PGE2 ölçüldü.

BULGULAR: FNHTR grubunun LRS ve ES-DS'nin daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0,0015$ ve $p=0,0346$). FNHTR grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IFN- γ düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,001$). FNHTR grubunda Ö-LR'ye göre S-LR ve S-TR aşamalarında IFN- γ düzeylerinde tedrici artış gözlemlendi ($p<0,01$). FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ($p<0,01$). FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeyleri Ö-LR plazma düzeylerinden daha yüksekti ($p<0,001$). ROC analizinde IL-10 ve IFN- γ testlerinin sensitivite ve spesifite toplamı >170 ve $AUC>0,90$ olarak bulundu. Hem S-LR, hem de S-TR plazma IFN- γ ve IL-10'un FNHTR durumu üzerine etkileri istatistiksel olarak önemliydi ($p<0,01$).

SONUÇ: FNHTR'de görülen ateş reaksiyonu, LRS ve ES-DS'ye bağlı olarak IFN- γ ve IL-10 düzeyleriyle ilişkilidir ve bunlar FNHTR'nin öngörülmesinde prediktif belirteçler olarak kullanılabilir. Ayrıca TNF- α 'nın LRS ile de bağıntılı olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu, İnterferon-gama, İnterlökin-10, Lökosit redüksiyon süresi, Eritrosit süspansiyonu-depolama süresi, Tümör nekroz faktör-alfa

RELATIONSHIP BETWEEN FEBRILE NON-HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTION AND LEUKOCYTE REDUCTION TIME, RBCs STORAGE TIME AND CYTOKINE LEVELS

ABSTRACT

AIM: In febrile non-hemolytic transfusion reactions (FNHTR), the pyrogen and cytokine relationship between leukocyte reduction (LR) time (LRT) and RBCs storage time (RBC-ST) is still controversial. In this study, we investigated the relationship between plasma cytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , IL-10 and IL-6) and PGE2 levels before LR (B-LR), after LR (A-LR) and after transfusion (A-TR) to predict FNHTR-related reaction.

MATERIALS AND METHODS: In the study, which was planned as a single-center prospective cohort, 40 patients who received ES transfusion with FNHTR were included as the experimental group and 60 patients who did not develop transfusion reactions were included as the control group. Post-transfusion plasma of all patients with ES transfusion was collected. Demographic and clinical characteristics, LRT, RBC-ST and blood groups of the patients were recorded. Cytokines and PGE2 were measured in all collected plasma.

RESULTS: LRT and RBC-ST were found to be longer in the FNHTR group ($p=0.0015$ and $p=0.0346$, respectively). B-LR, A-LR and A-TR plasma IFN- γ levels of the FNHTR group were higher than the control group ($p<0.001$). In the FNHTR group, a gradual increase in IFN- γ levels was observed in A-LR and A-TR stages compared to B-LR ($p<0.01$). A-LR and A-TR plasma IL-10 levels of the FNHTR group were higher than control group ($p<0.01$). A-LR and A-TR plasma IL-10 levels of FNHTR group were higher than B-LR ($p<0.001$). In the ROC analysis, the sum of sensitivity and specificity of IL-10 and IFN- γ tests was >170 and $AUC>0.90$. The effects of both S-LR and S-TR plasma IFN- γ and IL-10 on FNHTR status were statistically significant ($p<0.01$).

CONCLUSION: The fever reaction seen in FNHTR is associated with IFN- γ and IL-10 levels depending on LRT and RBC-ST, and these can be used as predictive

markers for the prediction of FNHTR. TNF- α was also found to be correlated with LRS.

Keywords: Febrile Non-Hemolytic Transfusion Reaction, Interferon-gamma, Interleukin-10, Leukocyte reduction time, RBCs storage time, Tumour necrosis factor-alpha



GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutumuzun termoregülasyon ile ilişkili merkezi, beyinde hipotalamusun preoptik bölgesinde yer aldığı düşünülmektedir. Vücudun çekirdek sıcaklığında değişmelere neden olan termoregülatuar mekanizmalar içinde çeşitli proinflatuar sitokinlerin de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (1). Vücut sıcaklığındaki düzenli artış olarak tanımlanan ateş reaksiyonu, pirojen ve antipiretik olarak iki farklı yönde işlev gören endojen sitokin varlığıyla gerçekleştirilir. Yapılan çalışmalarda, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi bazı endojen pirojenlerin ateş indükleyicileri oldukları, IL-10 gibi sitokinlerin ise, endojen antipiretikler olarak görev aldığı bildirilmiştir (1,2). Deneysel kanıtlar, beyindeki çeşitli hücrelerde sitokin reseptörlerinin olduğunu ve bu reseptörlerin, serum ve BOS'taki sitokin seviyeleri ile ateş arasındaki ilişkiyi sağladığını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, periferik sitokinlerin, afferent nöronal yollarla veya non-sitokin pirojenlerin (PGE2 gibi) endotel hücrelerinden üretiminin hızlanmasıyla beyinle iletişim kurabildiği ve periferde sentezlenen sitokinlerin, kan beyin bariyerini geçerek preoptik bölgedeki termoregülatör nöronların reseptörlerine doğrudan etki ettiği gösterilmiştir (1). Ateş reaksiyonu ile ilişkili tüm bu mekanizmalar, kan transfüzyonu sırasında ortaya çıkan ateşli hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (FNHTR)'nin anlaşılması için önemlidir.

Transfüzyon reaksiyonlarından biri olan FNHTR'nin, alta yatan mekanizmaları net olmamakla beraber lökoredüksiyon (LR) ile önlenebileceği bildirilmektedir (3). Ayrıca kan bileşenlerinin LR öncesi ve sonrası (S-LR) biyoaktif mediatörlerin düzeyleri arasında fark olduğu belirlenmiştir. Ancak LR süresine (LRS) bağlı olarak kan bileşenlerinin sitokin ve non-sitokin pirojenlerdeki değişim konusunda yeterli kanıt halen yoktur. LR'nin depolama sonrasında yapılması, öncesine kıyasla eritrosit süspansiyonu (ES) için daha yüksek IL-1 β , IL-8 ve RANTES seviyeleriyle ilişkili bulunurken, trombosit süspansiyonu (TS) için ise daha yüksek IL-1 β , IL-6 ve IL-8 seviyeleri ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular LR'nin depolama öncesinde yapılmasının daha uygun olduğunu göstermektedir. Ancak kan merkezlerinde LR'nin depolama öncesi yapılmasına rağmen halen FNHTR'ye sık rastlanmaktadır. Bu durum LR işleminin, tam kanın alınmasından sonra kaç saat içinde yapılması gerektiğini akla getirmektedir. Rutinde tam kan alındıktan sonra 6 saat

içinde kan bileşenlerine ayrılmaktadır. Bu işlemin süresi ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişki merak konusudur. FNHTR'nin patofizyolojisinin anlaşılması için yapılan bir çalışmada IL-1beta, TNF- α , IL-8 ve IL-6 konsantrasyonları ölçülmüş; ateş reaksiyonu gözlenmeyenlere ve diğer transfüzyon reaksiyonlarına (alerjik reaksiyon ve titreme gibi) kıyasla FNHTR gözlenen hastaların IL-6 ve IL-8 plazma seviyelerinde önemli artışlar gözlenmiştir. Aynı çalışmada ES'deki düşük IL-1 β , TNF- α , IL-8 ve IL-6 seviyeleri, FNHTR için düşük risk oluşturduğu iddia edilmiştir (4).

Granülositler, monositler ve endotel hücreleri için aktive edici özelliklere sahip sitokinler, intra ve ekstravasküler hemolitik reaksiyon türlerinde üretilir. Bu durum, FNHTR ve Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR) klinik tanısının ayrımını güçleştirebilir. AHTR morbidite ve mortalite açısından tehlikeli bir durum iken FNHTR ciddi bir durum olmayıp asetaminofen medikasyonu sonrası transfüzyona devam edilmesi önerilmektedir. Ateşli transfüzyon reaksiyonlarının büyük bir kısmı, antijen-antikor reaksiyonlarından değil, yüksek sitokin seviyeleri içeren depolanmış TS'lerinin transfüzyonundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca depolama sırasında sitokin üreten lökositlerin TS'den önceden uzaklaştırılması reaksiyonlarını azaltabileceği bildirilmiştir. Dolayısıyla bu tür uygulamaların standart uygulama olmaları konusunda tavsiyeler vardır (5). Ayrıca LR işlemiyle, TS transfüzyonlarında %93, ES transfüzyonlarında %47-%49 oranında FNHTR'de azalma olabileceği saptanmıştır (6,7). Diğer bir çalışmada, antikor aracılı olmayan kan transfüzyonu reaksiyonlarından IL-8, IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Weisbach ve arkadaşları, IL-1 β ve TNF- α düzeyleri açısından LR yapılmış ve LR yapılmamış ES bileşenlerinin arasında fark olduğu ve LR'nin sitokinleri önemli derecede azalttığını bildirmiştir. Aynı çalışmada farklı ek solüsyon (Salin-Adenin-Glukoz-Mannitol: SAGM ve Fosfat-Adenozin-Guanozin-Glukoz-Salin-Mannitol: PAGGS-M) içeren ES bileşenleri arasında sitokin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (8). Dolayısıyla tüm bu çalışmalar transfüzyon reaksiyonlarının sitokin bağımlı ilişkisini açıklamaktadır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında yaptığımız bu çalışmada amacımız, ES kan transfüzyonu yapılan hastalarda, FNHTR ile LRS ve ES- DS'ye bağlı olarak IL-10, IL-1 α , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve PGE2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Kan transfüzyonu canlı bir doku olan kan, her biri farklı fonksiyonları olan özelleşmiş yapılardan oluşmuştur (9). Kan transfüzyonu ise bir doku hatta organ transplantasyonudur. Kan transfüzyonu gerekmedikçe asla yapılmamalı, hastada eksik olan bileşen güvenli bir şekilde yerine konulmalıdır. Kan ve kan bileşenleri transfüzyonu hayat kurtarabildiği gibi hata ve ihmal yapılması durumunda ciddi sorunlara, hatta hayatı tehdit edebilecek sonuçlara neden olmaktadır (10). Tıp alanındaki hızlı ilerlemelere rağmen, henüz kanın yerini tutacak bir madde oluşturulamamıştır. Dolayısıyla kan, sadece insandan elde edilebilen hayati bir ilaç olma özelliğini devam ettirmektedir (11).

Transfüzyon endikasyonları temel olarak kanama, koagülasyon bozukluklarını ve immunolojik yetersizlikleri düzeltmek, dokulara oksijen transportunu sağlamak, kan volümünü yerine koymak, kan komponentlerinin eksik olanın yerine konması (eritrosit, trombosit, lökosit, pıhtılaşma faktörleri, plazma proteinleri), kan değişimi ve vücut dışı dolaşım uygulanması olarak sıralanabilir. Transfüzyon talebinde bulunurken, gerçekten transfüzyona ihtiyacının olup olmadığı, hangi komponente kaç ünite ihtiyaç olduğu, hastaya yararı/zarar dengesi gözetilmelidir.

TARİHÇE

İnsanlık tarihi boyunca kan kutsal sayılmış, eski çağlarda içildiğinde veya içinde yıkanıldığında hastalıkların şifa bulacağı ve yaşlanmanın engellenebileceği düşüncesi hakimmiş (12). Tarihte bilinen ilk kan transfüzyonunun Papa VIII. Innocent'e 1492 yılında yapıldığı ve bu transfüzyon sonucunda hem Papa'nın hem de kan veren üç insanın hayatını kaybettiği belirtilmiştir (13).

Kaydedilen ilk transfüzyon ise İngiliz bilim adamı Richard Lower'ın köpekler arasında 1666'da yaptığı kan transfüzyon işlemidir. Jean-Baptiste Denis isimli Fransız doktor 1667 yılında ilk belgelenmiş insan kan transfüzyonunu yapmıştır (14). İlk başarılı insan kanı transfüzyonu ise James Blundell isimli İngiliz doğum uzmanı tarafından, postpartum kanamanın tedavi edilmesi için 1818'de gerçekleştirildi (15).

1900 yılında Avusturyalı doktor Karl Landsteiner ve arkadaşları, AB kan grubu sistemini bularak Nobel ödülü kazandılar (16). Hektoen 1907'de donör ve hasta arasında cross-match testi yapılarak transfüzyonun güvenilirliğini artırabileceğini öne sürdü. Karl Landsteiner ve arkadaşları 1939/40 yılında Rh kan grubu sistemi buldular ve transfüzyon reaksiyonları ile ilişkilendirdiler. Ülkemizde kan transfüzyonu ile ilgili ilk çalışmalar (1921), Prof. Dr. Burhanettin Toker tarafından başlatılmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde, Türkiye'deki ilk transfüzyon 1938'de gerçekleştirildi (11).

EPİDEMİYOLOJİ

Ülkemizde her yıl kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan yaklaşık 3 milyon hasta mevcuttur. Transfüzyonuna bağlı reaksiyonlar, kan transfüzyonu yapılan %1-6 hastada görülmektedir (17). Gelişmiş ülkelerde ise kan transfüzyonuna bağlı akut ölüm oranları yüz binde 1-2 oranında seyretmektedir (18).

Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılan bir çalışmada, klinikler tarafından en sık uygulanan kan ürününün ES olduğu saptanmıştır. Tam kan ve TDP'nin daha çok cerrahi klinikler; ES, TS ve kriyopresipitatın ise daha çok dahili klinikler tarafından kullanıldığı saptanmıştır (19).

KAN TRANSFÜZYONUNDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

Bir çeşit doku nakli olmasından ötürü kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu, birçok istenmeyen durumu da beraberinde getirebilmektedir. Kan transfüzyonu sonrasında gelişebilecek tüm komplikasyonların doktorlar tarafından bilinmesi çok önemlidir ve bu bilgiler belirtilerin erken fark edilmesini sağlayacaktır. Transfüzyon sırasında ve takibinde oluşabilen kaşıntı, kızarıklık, ateş, tansiyon düşüklüğü, eklem/sırt ağrısı, bulantı, kusma ve koyu idrar yapma gibi belirtiler, komplikasyonlara ait belirtilerin başında gelmektedir (20).

Kanıtı dayalı klinik rehberlerin uygulanması, güvenli ve etkili bir transfüzyonun gerçekleşmesi için önemlidir. Bunun için Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılında 'Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'ni yayınlamıştır. Rehberde dikkat edilecek ana başlıklar şunlardır;

1. Kan Bağışı (kan bağışı süreci, kan alım işlemi, formlar ve kayıtlar) ve Bilgilendirilmiş Onam Alınması,
2. İmmün hematolojik testler (ABO ve RhD tiplendirme, uygunluk testleri, antikor tarama) ve mikrobiyolojik tarama testleri (HbsAg, Anti-HCV, HIV1/2 ve Sifiliz),
3. Kan bileşenlerinin üretimi, kan bileşenlerinin saklanması ve depolanması, kan bileşenlerinin hazırlanması ve lökosit filtrasyonu,
4. Hemovijilans, transfüzyon ve takibi,
5. Bileşenlerin infüzyonunda dikkat edilmesi gerekenler, transfüzyon komplikasyonları ve kan bileşenlerinin taşınması (21,22).

Transfüzyonda temel ilke hayat kurtarıcı olmaktır. Transfüzyon dışında bir tedavi seçeneği varsa tercih ondan yana olmalıdır.

İnfüzyona Başlamadan Önce Yapılması Gerekenler

Damar yolu önceden kontrol edilmeli, transfüzyondan önce akım problemi olmadığından emin olunmalıdır. ES transfüzyonlarında 19 gauge ya da daha kalın iğneler sıklıkla tercih edilirken, çocuklarda 23 gauge ve daha ince olanlar kullanılabilir. Hemoliz gelişmesine karşı dikkatli olunmalı ve tüm kan bileşenleri, depolama sırasında gelişebilecek mikroagregat ve pıhtıları tutabilmesi için, standart 170-200 mikronluk filtreli kan verme setleri ile hastaya verilmelidir. Bu setlerde, her iki ünite transfüzyondan ve transfüzyon başlangıcından 4 saat sonra, bakteri üremesini engelleyebilmek için bu setler yenileri ile değiştirilmelidir (23,24).

Kanın rengi, görünümü, hava/ pıhtı/ sızıntı veya delik olup olmaması, hastaya kan verilmeden önce dikkatle incelenmelidir. Transfüzyondan hemen önce, kan veya kan bileşeni en az 2 dakika süre boyunca elde yumuşak hareketlerle karışması sağlanarak içindeki plazmadan ve hücreden yoğun kısımlarının karıştığından emin olunmalıdır (23). Hayati bir reaksiyon gelişmeden evvel hastanın belki de son şansı olduğu düşünülerek torba üzerindeki bilgiler transfüzyonu izleyecek olan doktor/hemşire (çift kontrol, çift hemşire) tarafından dikkatle kontrol edilmelidir:

Alıcı adı-soyadı, ürünün kan grubu ile alıcının kan grubunun eş olması, Cross-match uygunluğu, serolojik testlerin negatifliği, son kullanma tarihi, ürünün fiziksel

incelemesi yapılmalıdır (23). Ayrıca “Transfüzyon İzlem Formu” iki kişi gözetiminde doğru bir şekilde doldurulmalıdır.

Transfüzyon ve Takibi

Transfüzyon reaksiyonuna ait bulguları hemen tespit edebilmek amacıyla, alıcının vital bulguları (kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve ateş) transfüzyon öncesinde bazal değerleri de olmak kaydıyla transfüzyon sırasında da düzenli aralarla takip edilmeli ve bilgiler transfüzyon takip formuna girilmelidir. Ateş düşürücü premedikasyon yapılmamalıdır. AHTR'nin ilk bulgusu ateş olduğu unutulmamalıdır (23).

Olası transfüzyon reaksiyonlarını kaçırmamak için transfüzyon uygulamasının ilk 15 dakikasında yakın takip yapılmalı, ilk 25-50 ml'lik kan yavaşça (2-5 ml/dk) verilmelidir. Transfüzyon 1-3 saatte bitirilmelidir. Reaksiyon gözlemlendiğinde [tek başına ateş (FNHTR), bel ve sırtta ağrıyla birlikte ateş (AHTR), konjestif kalp yetmezliği (aşırı volüm yüklenmesi: TACO) ve anafilaksi, ürtiker/kaşıntı (allerjik reaksiyon)] transfüzyon durdurulmalıdır. Eğer püre FNHTR ise ateş düşürücü medikasyon yapılmalı ve ateş düştükten sonra transfüzyona devam edilmelidir. Ateş yanı sıra diğer belirtiler de varsa transfüzyon sonlandırılmalı ve bileşenler kontrol için laboratuvara yollanmalıdır. Kalp yetmezliği varsa transfüzyonun yavaşlatılması gerekir ve 4 saatte bir transfüzyon seti değiştirilmelidir. SF dışında kan bileşenlerine ilaç da eklenmemelidir. Çünkü hemolize sebep olabilirler. Transfüzyon için hazırlanan ES bileşeni 24 saatte alıcıya uygulanmalıdır (23).

Kan Bileşenlerinin Isıtılması

Bir, iki ünite kanın uygun süreyle alıcıya verilmesinde bir sorun olmamasına rağmen fazla miktarda ve kısa sürede soğuk kan verilmesi tehlikeli bir durumdur. Yetişkin hastalarda 50 ml/kg/saat üzerindeki transfüzyon hızlarında soğuk kan verilmesi kardiyak arreste neden olabilir ve sitrat toksisitesi ile de karşılaşılabilir. Bu durum sıklıkla masif kan transfüzyonlarında gözlenir (23).

Kan Bileşenlerinin Taşınması ve Filtre Edilmesi

Kan ve kan ürünleri, transport sırasında buza fiziksel travmalardan muhafaza edilmelidir (23). Donmuş plazma ile temas edecek şekilde ES, TS veya tam kanın konulmaz. Transfüzyonun istenmeyen yan etkilerinin çoğundan lökositler sorumlu olduğundan, özel lökosit filtreleri, kanın lökositlerden arındırılmasında kullanılır. Ayrıca Sitomegalovirus (CMV), EBV, HTLV ve toksoplazma, monosit ve polimorfonükleer lökositlerin içerisinde taşınır. Lökositlerin bazı özellikli gruplarda (prematür, kemik iliği nakli ve immünsüpresif olanlar) kan ürünlerinden uzaklaştırılması gerekir. Lökosit filtresinin kullanılması, daha önceki transfüzyonları sırasında anaflaksi, allerjik reaksiyon, non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları gözlenen alıcılarda önerilmektedir. Bu filtreler, %99,99 oranında lökositleri filtreleyebilmektedir (23).

Transfüzyon Uygulama Tipleri

Transfüzyon uygulanış biçimlerine göre allogenik (homolog) uygulama ve özel transfüzyon uygulamaları olarak sınıflandırılabilir. Allogenik kan transfüzyonu en sık gözlenen transfüzyon uygulamasıdır ve aynı türün bireyleri arasında olmaktadır.

Özel transfüzyon uygulamalarından yenidoğan döneminde/pediatride transfüzyon, genellikle küçük volümlü özel kan torbaları, kapalı sistemde ve kendi içinde bağlantılı hortumlarla ayrılmış 80- 120 ml'lik torbalar şeklinde olabileceği gibi steril birleştirme cihazı ile normal torbalardan da ayrılabilir (25). İntrauterin transfüzyon ise en sık fetüste kan uyuşmazlığına bağlı olarak oluşan ciddi anemi için uygulanmaktadır. Bu duruma, fetus eritrositlerde bulunan bir antijene karşı anne kanında gelişen antikorun, fetal dolaşıma geçerek fetal eritrositleri hemoliz etmesi neden olmaktadır. Bu klinik durum en sık Rh uyuşmazlığında görülür. Daha az gözlenmekle beraber, annede fetus trombositlerine karşı da antikor gelişebilir ve bu durum fetal trombositopeniye neden olabilir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında fetüse TS transfüzyonu vermek gerekebilir. Yapılacak olan çapraz karşılaştırmalarda fetus serumu değil, anne serumu kullanılır. Çünkü intrauterin dönemde fetal dolaşımında bulunan antikorlar anneden gelmektedir. Daima 0 Rh negatif kan, transfüzyonla verilecek eritrositler elde edilirken kullanılmalıdır (25). Masif transfüzyon, alıcıya toplam kan volümüne eşit miktarda kan transfüzyonun 24 saat

içinde yapılmasıdır. Burada 20 Ü'yi aşan ES'in veya 10 Ü'yi aşan tam kanın verilir. Dakika'da 150 ml'yi aşan kan kaybı olması halinde gerçekleştirilen kan transfüzyonu olarak farklı şekillerde masif transfüzyon tanımlanabilir (25).

1. Acil transfüzyon:

Transfüzyonun gecikmesi halinde hastanın hayatını tehdit eden bir durum oluşuyorsa rutin transfüzyon öncesi testler yapılmaksızın kanın hastaya verilmesine acil transfüzyon denilmektedir. Bu durumda Cross-match yapılmayabilir, kan grubu çalışılmayabilir veya mikrobiyolojik tarama testleri atlanabilir. Dolayısıyla acil transfüzyonun ek riskleri olduğundan çok mecbur kalınmadıkça yapılması önerilmez. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı acil durum sınıflandırması şu şekildedir; Çok acil durum (15 dakika), Acil durum (1 saat), öncelikli durum: 3 saat içinde kan ürünün temin edilmesi (25). Bu nedenle Kan merkezleri yeterli miktarda, mikrobiyolojik tarama testleri çalışılmış O Rh negatif ES'i ve AB grubu plazmayı her daim hazır bulundurmak zorundadır (Plazması anti-A,B içerdiği için O grubu tam kan kullanılmamalıdır) (25).

2. Otolog transfüzyon:

Alıcı da donör de aynı kişidir. Dolayısıyla transfüzyonun en güvenli şekli olarak da kabul edilmektedir. Buna rağmen kullanım oranı sadece %5-10'larla sınırlı kalmaktadır (25). Diğer transfüzyon uygulamalarında rastladığımız, immün, hemolitik, alerjik, febril reaksiyonların, enfeksiyonların ve graft versus host hastalığının görülme riski, otolog transfüzyonda yoktur. Fakat bakteriyel kontaminasyon ve volüm yüklenmesi sorunları diğer transfüzyon uygulamalarında olduğu gibidir. Alıcının yakın zamanda tedavi edilmiş veya halen mevcut bir bakteriyel enfeksiyonunun olması tek kontrendikasyondur. Otolog kan, yeterli donör değerlendirilmesi yapılmadığından, donör dışında başka kimseye kullanılamaz (25).

Kan Bileşen Çeşitleri

Bir hammadde olan kandan temin edilen kan bileşenleri ve plazma ürünleri olarak, 5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanununda tanımlanmaktadır (26). Kan bileşenleri: ES, TS ve granülosit süspansiyonları gibi hücrelerden oluşan ürünlerin

dışında TDP ve ondan üretilen kriyopresipitattan oluşmaktadır. Bunlar tam kandan aferezle, doğrudan veya diğer yöntemlerle elde edilebilirler (26). Plazma ürünleri: Tedavi amacıyla insan plazmasının işlenmesiyle üretilen albümin, gama globulinler, pıhtılaşma faktörleri gibi endüstriyel ürünlerdir (26). Kan bankacılığının dışında olduğu için tezimizde değinilmeyecektir.

Kan bileşenlerini elde etmede, ilk 6 saat içinde tam kanın (ısı kontrol-soğutmalı) santrifüjlenerak bileşenlerine (eritrosit, plazma, trombosit) ayrılması en sık kullanılan seçenek iken, diğer seçenek olan aferez ise donör kanının, alıcı için gerekli olan kısmının alınıp, gerek olmayan kısmının donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanabilir (22).

Antikoagülan ve Koruyucu Sıvılar: Donörden temin edilen kanın fonksiyonlarını koruyabilmek için, antikoagülan ve besleyici sıvılar kanın içine katılmaktadır. Fonksiyonelliği korumak adına ilk önce pıhtılaşmayı engellenmek için antikoagülan madde sitrat (tri-sodyum sitrat halinde) eklenmektedir (26). Düşük sıcaklıkta depolanırken bile devam eden glikolitik aktivite sırasında besleyici maddelerin ve enerji kaynaklarının ortamda bulunması gerekir. Bunun için ortamda yeterli düzeyde dekstroz veya glukoz bulunmalıdır. Koruyucu sıvıda bulunan fosfat 2,3-DPG düzeyini, adenin ise ATP sentezini artırarak, hücre sel canlılığın korunmasına yardımcı olur. Oksijen taşıma kapasitesinin devamlılığını sağlamak için 2,3-DPG (difosfogliserat) gerekmektedir (26). Bu sayede hemoglobın taşıdığı oksijeni dokuya bırakabilmektedir. Glikolitik aktivite sonucu laktik asit artışı nedeniyle, ortamın pH'ı düşeceğinden dengeleyici olarak sodyum bifosfat konur. Bazı nüanslar olsa da tüm koruyucu ve antikoagülan sıvılar yukarıda belirtilen maddelerden, adenin, dekstroz/glukoz, fosfat kombinasyonları ve sitrat içerir. Her 100 ml kan için 14 ml sitrat olacak şekilde, kan sitrat oranı ayarlanmalıdır. Dolayısıyla 450 ml \pm %10 miktarda kan toplanması için yaklaşık 63 ml sitrat kullanılmaktadır (26). 450 ml \pm %10'dan daha fazla kan alınması pıhtıya, daha az kan alınması ise alıcıda sitrat toksikasyonu gelişmesine neden olabilir. Flebotomi esnasında 400 ml'den az kan toplanabilmişse düşük hacimli kan etiketi yapıştırılarak, tam kan ES haline getirilmeli, plazması fazla sitrattan ötürü imha edilmelidir. Hacmin 300 ml'den az toplanması uygun değildir (26).

Ülkemizde en yaygın koruyucu sıvı + antikoagülan kombinasyonları, CPD (Sitrat-Fosfat-Dekstroz), ACD (Asit-Sitrat-Dekstroz) ve CPDA-1 (Sitrat-Fosfat-Dekstroz-Adenin)'dir. CPD'li tam kanın eritrositlerinin SAG-M'li (Salin-Sodyum klorür, Adenin, Glukoz, Mannitol) ayrı bir torbada biriktirilebildiği torba sistemi de mevcuttur ki Türkiye'de en çok kullanılan ek solüsyon sistemidir (26). ES'lerin 4 °C'de saklama süreleri: CPD ve ACD için 21 gün, CPDA-1 için 35 gün ve SAG-M, PAGGSM, MAP, Optisol, Adsol, Nutricel için 42 gündür (26).

1. Tam kan:

Yaklaşık 450 ml kanın, 63 ml antikoagülan / koruyucu solüsyon içeren steril bir torbaya toplanmasıyla, bir ünite tam kan elde edilir ve bu ürün yaklaşık %36-37 hematokrit oranına sahiptir. Günümüzde Kardiyovasküler bypass ve büyük volüm kaybı olan aktif kanamalar dışında kullanımı nadir ve kısıtlıdır (27–29).

2. Eritrosit süspansiyonları:

Tam kanın plazmasının yaklaşık 3/4'ü veya tümünün alınmış halidir. Hematokrit seviyesi %65-75 civarındadır. SAG-M ek solüsyonlu ES'lerin ise hematokriti %55-60 kadardır. Bu ürün 2-10 C° de depolanır ve bu üründe Rh ve ABO tanımlanmış olası gerekir (22). Doku hipoksisi, ES'lerin gerçek transfüzyon endikasyonudur. 1Ü ES, aktif kanamayan 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinin hemoglobini 1g/dl, hematokritini %3 artıracaktır (30). Sitrat infüzyonunu, hacim yüklenmesini, azotemiye azaltması, kişinin daha az antijene maruz kalması ve kan kayıplarında O² bağlama kapasitesinde hızlı artış sağlaması avantajlarıdır (27). Dört tipi vardır: Taze eritrosit süspansiyonu, anafilaksi/ciddi alerjik reaksiyonlar ve Ig A eksikliğinde kullanılan yıkanmış eritrosit süspansiyonu, lökositten fakir eritrosit süspansiyonu, Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu (30–32).

3. Trombosit süspansiyonları:

Tam kan ve TS'ler trombosit ihtiyacının giderilmesinde kullanılabilir. Ancak diğer kan ürünlerinin gereksiz verilmesinden ve istenen düzeyde trombosit yükselişinin sağlanamamasından ötürü, trombosit temini için tam kan kullanımından uzaklaşmıştır (34).

Hemostazda kilit role sahip olan trombositler, tam kan ya da direk donörden aferezle elde edilir. TS, trombositten zengin plazmadan ya da Buffy Coat (beyaz küreden zengin plazma)'tan hazırlanmak üzere iki yöntemle tam kandan elde edilmektedir (34). Oluşan bu ürüne random TS de denilmektedir. 20-24 C°'de ortalama 5 günlük saklama süresi mevcuttur. Aferezle terapötik dozda ürün elde edilirken, bu düzeyi sağlayabilmek için 4-8 random TS'nin birleştirilmesi gerekir. Hazırlanan bu ürüne havuz TS de denilmektedir. Bir ünite TS, kan trombosit düzeyini 50.000-60.000/ml kadar artırabilir (27).

4. Taze donmuş plazma:

Tam kanın vakit kaybedilmeden soğutmalı santrifüjle yüksek hızda çevrilmesi ve tam kana bağlı olan torbaya ekstraksiyonu ile taze plazma elde edilir. Taze plazma, labil koagülasyon faktörlerinin (F-V ve F-VIII) fonksiyonlarını kaybetmemesi için bir saatte sıcaklığı -30°C'nin altına düşürülerek tamamen donması sağlanır. TDP, yaklaşık 1 yıl saklama ömrüne sahiptir (32). Tam kandan ve plazmaferezden elde edilebilen TDP, 180 ile 400 ml arasında değişen bir hacme sahip olabilir (34). Pıhtılaşma faktörleri, albümin ve immünglobülinleri içerir. Dondurucudan çıkarılan TDP, özel ısıtıcılarda 37 C°'de eritilip içerisinde çözünmemiş madde kalmadığından emin olunduktan sonra bekletilmeden hastaya uygulanması gerekir. Eritilmiş plazma, buzdolabında 24 saat, oda sıcaklığında sadece 4 saat bekletilebilir ve eritilmiş plazmaya tekrar dondurulma işlemi uygulanmamalıdır (32).

Pıhtılaşma faktör eksiklikleri, masif transfüzyon, K vitamini eksikliği, DİK, TTP, Warfarin etkisinin geri alınması gibi durumlar TDP endikasyonları olarak sıralanabilir (34).

Bir ünite TDP'nin, yavaşça 1-6C°'de çözülmesinin ardından yüksek devirde santrifüjlenerek süpernatantın çıkarılması suretiyle kriyopresipitat hazırlanır. Hemofili A veya antihemofilik faktör eksikliği olan hastalar için geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir. Hemen kullanılmayacaksa bekletilmeden dondurulur, ömrü TDP'ninki kadardır (36). 30-40 ml kadar olması, TDP'ye göre avantajdır. Klinikten istendiğinde TDP gibi eritilip, en geç 6-8 saatte hastaya verilmelidir (33). Disfibrinojenemi/ Hipofibrinojenemi, FVIII eksikliği/ Hemofili A, Von Willebrand hastalığı, FXIII eksikliği başlıca endikasyonlarıdır (33).

5. Işınlanmış kan ürünleri:

Transfüzyon sonrası Graft versus Host hastalığı (GVHD), immünsüpresif hastalarda, lökosit içeren kan bileşeni verildiğinde gelişebilir (23). GVHD, transfüzyon reaksiyonları arasında nadir olarak görülse de yüksek mortaliteden ötürü çok önemlidir. Yakın akrabasından ve fazla sayıda kan alacak hastalarda kan ürünleri ışınlanmalıdır (25 Gray). Lenfositler bu sayede inaktive edilmektedir. Işınlama sonrasında, kan bileşenlerinin miyadında azalma olabilir. Bu yüzden transfüzyondan hemen önce ışınlamanın uygulanması gerekmektedir (36).

KAN TRANSFÜZYON REAKSIYONLARI

Transfüzyon reaksiyonları, alıcıya kan verilirken veya izlem sırasında oluşan istenmeyen olaylara verilen isimdir. Klinikte transfüzyon reaksiyonları sık görülen, nadiren mortal sonuçlanan komplikasyonlardır (37). Transfüzyon reaksiyonları:

- Hafif-orta-ağır reaksiyonlar
- İmmünolojik-immün olmayanlar reaksiyonlar
 - Erken (akut)- geç reaksiyonlar
 - Hemolitik- non hemolitik olarak sınıflandırılabilir.

Erken (akut) transfüzyon reaksiyonları, transfüzyon gerçekleşirken veya ilk gün içinde gelişirken; gecikmiş transfüzyon reaksiyonları, transfüzyondan 24 saat geçtikten sonra gelişirler (38). Transfüzyon izleminde ve güvenliğinde, AHTR en dikkat edilmesi gereken reaksiyon tipidir. FNHTR, pratikte en sık görülen transfüzyon reaksiyonudur. AHTR, FNHTR ile benzer klinik prezantasyonla karşımıza gelebildiğinden ayırıcı tanıları çok önemlidir.

İmmün Transfüzyon Reaksiyonları Sınıflandırması

Akut immün transfüzyon reaksiyonları: FNHTR, alerji, anafilaksi veya ürtiker, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), AHTR (40)

Geç immün transfüzyon reaksiyonları: Transfüzyonla ilişkili GVHD, post transfüzyon purpura, geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR), transfüzyonla ilişkili immün modülasyon (TİİM) (39).

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO) ve TRALI, mortalitede ilk 3 sırada yer almaktadır (41).

1. Febril non- hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR):

FNHTR, eritrosit hemolizinden bağımsız gerçekleşen ateşli transfüzyon reaksiyonudur. Transfüzyon gerçekleşirken ve transfüzyon tamamlandıktan sonra 2 saate kadar, alıcıda başka sebeplerle açıklanamayan 1°C ve daha fazla vücut ısısı artışı olarak da tanımlanabilir. FNHTR’de ateş, sıklıkla titreme ve üşüme hissi ile yükseldiğinden, mortal seyredabilen septik reaksiyonlar ve AHTR ile FNHTR’nin ayırıcı tanısı çok önemlidir (42). Hastanelerde transfüzyon izlemi sırasında en sık gözlenen transfüzyon reaksiyonu FNHTR’lerdir. Bu reaksiyon kan bileşenlerindeki, lökositlerle ve lökositlerden üretilen sitokinlerle doğrudan bağlantılıdır. Kan bileşeninin türüne, lökositten seyreltilmesine ve alıcının kan transfüzyonu sıklığına göre reaksiyonun gözlenme oranında değişiklik görülebilmektedir. FNHTR, eritrosit transfüzyonlarının %0,5-6’sında görülmekle beraber, trombosit transfüzyonlarında ise daha sıktır ve bu oran yaklaşık %1-38’dir (40).

Buffy-coat tabakası uzaklaştırılmış ES ürünün kullanılmasıyla, FNHTR görülme oranları belirgin derecede düşmüştür. Ancak bu reaksiyonu engellemede etkin metot lökosit filtrasyonudur. Günümüzde lökosit sayısını 5×10^6 , hatta sıklıkla da 1×10^6 ’nın altına indirebilen yeni kuşak filtreler üretilmiştir (41). Literatürdeki bilgiler, yatak başı filtrasyonuna göre kan saklanmadan önce yapılan lökosit filtrasyonunun FNHTR’yi daha efektif olarak engellediğini göstermiştir. Bunun nedeni dolaptaki kanda lökositlerin beklerken dahi sitokin salmaları ve bu sitokinlerin filtreler tarafından tutulamamasıdır. Daha önceki transfüzyonlarında da sık FNHTR geçiren hastalara kan verilmeden önce proflaktik olarak parasetamol verilebilir. Yine de her ateş reaksiyonunda uyanık ve dikkatli olunmalı, özellikle de daha önceden FNHTR tanımlanmayan hastalarda, AHTR ve septik reaksiyon ile de karşılaşılabilmesi akılda tutulmalıdır. Ayrım için transfüzyon hemen durdurulmalı, sadece gerekli kontroller ve tetkiklerle AHTR ve septik reaksiyon tanıları ekarte edildikten sonra transfüzyon devam etmelidir (42).

2. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR):

Hastaya ABO grubu uygun olmayan eritrosit transfüzyonu sonucunda, hasta plazmasında bulunan IgM grubu doğal izohemaglutininlerin (Anti-A, Anti-B, Anti-A,B) hasta damarında, donör eritrositlerini kompleman aracılı hemoliz etmesi sonucunda AHTR’u meydana gelmektedir. IgM antikollarının, yüksek düzeylerde ve komplemana güçlü bağlanma özelliklerinden ötürü, eritrositlerin hemolizi çok hızlı gerçekleşmektedir. Kompleman aracılı gerçekleşen bu hemolizde, membran atak kompleksi oluşarak (C5-9) eritrositlerin membran bütünlüğü bozulur ve hemoliz olmalarına neden olur. Aktive olan kompleman moleküllerinin (C3, C5) eritrositlere bağlanması nonspesifik olduğundan, hastanın kendi eritrositleri de hemolize uğrayacaktır (40).

Kompleman aktivasyonu devam ederken C5a gibi potent anafilotoksinlerde salgılanır ve bu mediyatörler de farklı hücre ve dokulardan bradikinin, vazoaaktif aminler, histamin, oksijen radikalleri ve sitokinlerin salınmasına neden olur. Hastada görülen yaygın sistemik belirtilerden de bu mediyatörler (IL-1, TNF, IL-8, MCP gibi) sorumludur (40). Klinikte patofizyolojik değişimler olarak başlıca tansiyon düşüklüğü, renal damarlarda vazokonstriksiyon ve trombus oluşumu, hemoglobinüri, DİK ve kanama bozukluğu ile karşılaşılır.

Daha transfüzyonun ilk dakikalarında belirtilerle kendini gösterir. Huzursuzluk, titreme ile yükselen ateş, hipotansiyon, bel ve sırt ağrısı, kızarıklık, bulantı, iğne giriş bölgesinde ağrı, göğüste sıkışma hissi, idrar renginde değişiklik (hemoglobinüri), idrar çıkışında azalma (oligüri, anüri), şok, yaygın kanamalar (DİK nedeniyle) şeklinde belirtilere neden olabilir. AHTR’nun gerçekleşmesi için, 5-10 ml kadar kan bile yeterli olabilmektedir. Ağır klinik bulgular ise sıklıkla 200 ml’yi geçen transfüzyonlardan sonra görülmektedir. Taşikardi ve hipotansiyon gözlenmesi AHTR’u açısından klinisyeni uyarmalıdır. Anestezi altındaki hastalar, sızıntı şeklindeki kanama gibi tek bulguyla gelebileceğinden, hastadaki bulgular açısından uyanık olunmalıdır (39).

Herhangi bir şüpheli durumda derhal transfüzyon durdurulmalıdır. Alıcıdan, transfüzyon gitmeyen damar yolundan kuru tüp ve EDTA’lı tüp olmak üzere iki adet numune örneği alınır. Serbest hemoglobin düzeyi 50 mg/dl kadar olduğunda, çıplak gözle saptanabilir. Bir diğer hemoliz belirteçleri olarak bilirubin, LDH ve imkân varsa

haptogloblin bakılır. Transfüzyon öncesi ve sonrası hasta örneklerinde, direkt antiglobulin testi (DAT) çalışılır (39). DAT testinin, transfüzyon öncesi negatif ve transfüzyon sonrası pozitif saptanması uygunsuz kan transfüzyonu olduğunu gösterir. AHTR saptanması halinde, geriye yönelik tüm işlemler (istek formları, kayıtlar, numune ve torba etiketleri) incelemeye alınmalıdır.

ENDOJEN VE EKZOJEN PİROJENLER

Isı merkezi, polipeptid yapıdaki endojen pirojenler tarafından uyarılır. Bu endojen pirojenler, yaralanmaya, enfeksiyona, inflamasyona ve antijenik değişikliklere karşı konağın immünolojik yanıtı olarak üretilirler. Endojen pirojenlerin üretilmesine neden olan öğelere de ekzojen pirojenler denilmektedir. Bu pirojenler, hipotalamusta termoregülatuar merkezde biyokimyasal değişiklikleri tetikleyerek ateşe neden olurlar.

Ekzojen Pirojenler

Bakteriler, virüsler, mikobakteriler, mantarlar, enflamatuar ajanlar, antijenler, bitki lektinleri, ilaçlar ekzojen pirojenlerdir.

Ekzojen pirojenler konak kaynaklı da olabilir: urat kristalleri, enflamatuar safra asitleri, antijen-antikor kompleksleri, bazı androjenik steroid metabolitleri, lenfositlerin bazı ürünleri, aktive olmuş kompleman komponentleri örnek olarak verilebilir.

Endojen Pirojenler

Ateş patogenezinde başlıca IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , TNF- β , IL-6, IFN sitokinleri rol oynar. Bilinen en potent endojen pirojen IL-1 α ve IL-1 β 'dir. IL-1 ile benzer özelliklere sahip bir diğer sitokin TNF'tir. IL-1 üretimini tetikleyerek ateşin sürmesine ve 3-4 saat sonra ikinci bir ateş pikine TNF salınımı neden olur. IL-1 ve TNF, IL-6 sitokini üzerinden inflamatuvar etkilerini ortaya çıkarırlar. Bizim de tezimizle alakalı sitokinlere bu bölümde yer verilecektir:

1. İnterlökin-1 (IL-1 β , IL-1 α):

Birçok biyolojik aktivitesi mevcut olan IL-1, en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. İnflamasyonda aktifleşen birçok genin düzenlenmesinde görevi vardır (43). Bu sitokin, dokuda bulunan monosit, makrofaj, nötrofil, lenfosit, fibroblastlar ve aktive edilmiş mononükleer fagositler tarafından sentezlenir. Bununla beraber, uygun şekilde uyarıldıklarında keratinositler, endotelial hücreler gibi birçok farklı hücreden de üretilebileceği rapor edilmiştir (44).

2. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α):

Temelde monosit ve makrofajlar tarafından üretilen, üç monomerli glikoprotein yapısında bir sitokindir. Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde önemli rollere sahiptir. Lipopolisakkaritler, üretimini ve salınımını tetikleyen başlıca faktördür. Hücre yüzeylerindeki TNF reseptöre bağlanarak etkilerini göstermektedir. Uyarı sonrası hücrede üç ana yol izlenebilmektedir. İki yolak nükleer faktör kappa κ (NF- κ) ve aktivatör protein-1 (AP-1) ile inflamasyon sürecinde, üçüncü yolak ise apoptoz oluşmasında etkindir (45).

3. İnterlökin-6 (IL-6):

Çoğunlukla proinflamatuvar bir sitokin olarak kabul görmesine rağmen, IL-6 birçok rejeneratif veya antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu da bilinmektedir (46). IL-6 sadece bağışıklık sisteminin aktivasyonunda değil, aynı zamanda rejeneratif süreçlerde olduğu kadar metabolizmanın düzenlenmesinde, lipolizin indüklenmesinde, birçok sinir fonksiyonunda, kemik homeostazının korunmasında ve kortizol üretiminin uyarılmasında da görevi mevcuttur (46,47).

4. İnterlökin-10 (IL-10):

Güçlü antienflamatuvar özelliklere sahip olan IL-10, konakçının patojenlere karşı bağışıklık yanıtının sınırlanmasında kilit bir role sahiptir, bu sayede konakçıya verilen hasarı önler ve doku homeostazını sağlar. IL-10'un üretimindeki bozukluk, enfeksiyona yanıt olarak gelişen immün yanıtın bozulması dışında birçok otoimmün hastalığın gelişme riskini de beraberinde getirmektedir (48). Makrofajlar, mast

hücreleri, B lenfositleri, monositler, yardımcı T lenfositlerde (CD4+TH2 hücreleri) ve Sitotoksik T Lenfositlerinde (CD8+T hücreleri) üretilmektedir.

5. İnterferon-gama (IFN- γ):

Fagositik sistemin hücre aktivasyonu, immün cevabın regülasyonunda görevlidir ve CD4+TH1 hücreleri aktivite artışı ile hücrel immünite artışı, CD4+TH2 hücreleri ve B lenfosit inhibisyonu ile humoral immünitede baskılanma yapar (49). IFN- γ , CD4+TH1 hücreleri, CD8+T hücreleri ve aktive edilmiş doğal öldürücü hücreler (NK) tarafından salgılanır. Bu sitokinin, tümörlere ve hücre içi patojenlere hücrel aracılı immün yanıtta kilit bir rolü vardır (50–52).

6. Prostaglandin E2 (PGE2):

Vücuttaki neredeyse tüm hücreler tarafından üretilen prostaglandinler, C20 yağ asitlerinden oluşan eikosanoid ailesinin üyeleridir (53). Bu lipid mediyatörler, hücreler tarafından depolanmazlar; travmaya, uyarılara veya sinyal moleküllerine cevap olarak araşidonik asit siklooksijenaz (COX) enzimleri yoluyla üretilirler (53–55). İnsanda en çok bulunan prostanoid türevi madde, PGE2'dir (56). PGE2 bulunduğu duruma bağlı olarak, homeostatik, antienflamatuar veya enflamatuar etkiler gösterebilir (53,57,58). Osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklarda inflamasyonun başlıca mediyatörüdür. Seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), bu inflamatuvar hastalıklarda PGE2 üretimini azaltarak, iltihabın sönümlenmesini sağlarlar (59).

GEREÇ VE YÖNTEM

ETİK KURUL ONAYI

Prospektif kohort olarak planlanan çalışma için etik kurul onayı, 10/10/2023 tarihi ve 4126 sayı ile SBÜ Şişli Hamidiye Etfal EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Bkz. EK.3)

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili herhangi bir kurum, kuruluş veya kişi ile çıkar çatışması olmadığını beyan ederiz. Bu çalışma için herhangi bir kurum ve özel projeden mali destek alınmamıştır.

HASTA SEÇİMİ

Tek merkezli prospektif cohort olarak planlanan çalışmada, Ekim 2023- Mart 2024 tarihleri arasında hastanemizin Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi kan merkezine kan bağışı vermeye gelen ve Kan ve Kan Ürünleri Kanunu'na göre uygun olduğu saptanan toplam 1362 donör takibe alındı. Tüm donörlerin bilgilendirilmiş onamları ve tam kanları alındıktan sonra, çalışma kabul kriterlerini karşılayanların LR öncesi (Ö-LR) EDTA'lı ve LR sonrası (S-LR) sitratlı segmentlerinin plazmaları -80 °C'de muhafaza edildi. Kliniklerde kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan ve takibe alınan donörlerin ES'lerini alan hastalardan FNHTR tespit edilen 40 hastanın aldığı ES'ler deney grubu (vaka grubu) ve transfüzyon reaksiyonu gelişmeyen 60 hastanın aldığı ES'ler kontrol grubu olarak randomize seçildi. ES transfüzyonu yapılan tüm hastaların transfüzyon sonrası (S-TR) torbada kalan kanlarının plazmaları da toplandı. Hastaların demografik, klinik özellikleri, LRS, ES-DS ve kan grupları kayıt altına alındı. Toplanan tüm plazmalarda sitokin ve PGE2 ölçüldü.

Çalışmaya Kabul Kriterleri

- Kan ve Kan Ürünleri Kanunu'nunda kan bağışı vermeye uygun olan ve Bilgilendirilmiş Onamları alınan donörlerin ES kan bileşenleri,
- Lökosit redüksiyon (LR) işlemi yapılan ES'ler,
- Klinik takiplerde, FNHTR gelişen (vaka grubu) ve hiçbir transfüzyon reaksiyonu gelişmeyen (kontrol grubu) hastaların aldığı ES kan bileşenleri,
- Kliniklerde bilgilendirilmiş onam formunu kabul eden hastalar.

Çalışma Red Kriterleri

- Kan ve Kan Ürünleri Kanunu'nunda kan bağışı vermeye uygun olmayan donörlerin ES kan bileşenleri,

- Bilgilendirilmiş onam formunu kabul etmeyen donörler,
- Serolojisi pozitif gelen donörlerin ES kan bileşenleri,
- Hemogram sonuçları uygun olmayan donörlerin ES kan bileşenleri,
- Kan bileşeni ayırma işlemi sırasında ve klinikte torbası delinen veya zarar gören donörlerin ES kan bileşenleri.

5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Yasasına göre, kan merkezine bağış yapmayı düşünen kişilerin sebebi açıklanamayan ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, büyümüş lenf bezi veya kitlesi, ağız ve boğazda beyaz döküntüler, deride mor lekeler, uzun süren ve iyileşmeyen öksürük veya ishalinin olmamasına, son 1 yıl içinde kondom (prezervatif, kılıf) kullanarak ya da kullanmadan para karşılığı cinsel ilişkide bulunmamasına, Frengi (sifilis), bel soğukluğu gibi cinsel yolla bulaşan hastalık geçirmemesine veya son 1 yılda böyle biriyle cinsel ilişkide bulunmamasına, kondom (prezervatif, kılıf) kullanarak ya da kullanmadan ve bir defalığına bile olsa oral veya anal yolla erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunmamasına, geçmişte damar yolu ile uyuşturucu kullanmamasına veya halen kullanıp kullanmamasına dikkat edildi. Son 1 yıl içinde 3 günden fazla tutuklu kalınmışsa veya böyle biriyle son 1 yıl içinde cinsel ilişkide bulunmuşsa bu kişilerden kan bağıışı kabul edilmedi. Hemofili hastası veya pıhtılaşma problemi olan ya da bu kişilerle son 1 yılda cinsel ilişkide bulunanlardan da kan bağıışı alınmadı.

18 ile 65 yaş arasında olanlardan kan bağıışı kabul edildi (daha önce kan bağıışı yapmamış olanlardan, 60 yaşına kadar olanlar kabul edildi.).

Donörlerin;

- Nabzı düzenli ve dakikada 50 ile 100 arasında olanlar,
- Sistolik basıncı 90 mmHg- 180 mmHg arasında olanlar,
- Diastolik basıncı 60 mmHg- 100 mmHg arasında olanlar,
- Hemoglobün değerleri
 - Kadınlarda en az 12,5 g/dL, en çok 16,5 g/dL,
 - Erkeklerde en az 13,5 g/dL, en çok 18 g/dL olanlar kan bağıışına uygun görüldü.
- Kadınların 1 yıl içerisinde 3'ten fazla, erkeklerin ise 4'ten fazla vermemiş olanlardan,

- Vücut ağırlığının en az 50 kg olmasına, vücut sıcaklığının 37,5 °C'nin üstünde olmayanlardan kan bağıışı kabul edildi.

Kan bağıışında bulunmadan önce ise;

- Tercihen iki saat öncesine kadar tam bir öğün yemiş olmalarına,
- Bağıış öncesi alkol kullanmamış olmalarına ve alkol etkisinde olmamalarına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilen donörlerin hemogram değerleri, kan grupları, serolojik testleri (HIV, Hepatit B, Hepatit C, Sifiliz), kan alınma saatleri, lökosit filtrasyon saatleri, hazırlanan kan ürünlerinin transfüzyon saatleri kayıt altına alındı. Klinikte transfüzyon sağlanan kişilerin yaş, cinsiyet ve ateş takipleri kaydedildi. Çalışmaya kabul edilen deney ve kontrol grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazmalarında IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , PGE2, IL-1 α ve IL-10 ve PGE2 parametreleri ölçüldü.

Donörlerden alınan tam kanların tümüne inline lökosit filtrasyonu uygulandı. Tam kan bağıışısından (donör) alındıktan sonra belli bir süre içinde (azami 6 saat) kan bileşenleri hazırlanması esas olduğundan bu süre içinde lökosit filtrasyonu tamamlandı. Bu işlemle, eritrosit ve trombosit konsantrelerindeki lökositlerin 1×10^6 'nın altına azaltılması sağlandı. Böylece tam kandaki lökositlerin %99,9'u tutularak lökositlerin kan bileşenlerine geçmesi engellendi (24). Bu işlemin FNHTR engellemesi yanı sıra diğere amacı HLA alloimmünizasyonu ve CMV'un hücrese kan ürünleri ile geçişine mâni olmaktı. Kan alımından lökosit filtrasyonunun yapıldığı ana kadar geçen süreyi, lökosit redüksiyon süresi (LRS) olarak tanımladık. LRS değerinin, ES'deki sitokin düzeyleri üzerinde yaptığı değışiklikleri değıerlendirebilmek için S-LR plazma sitokin ve PGE2 düzeyleri ölçüldü.

Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonunun (FNHTR) Tespiti

Sıcaklık takiplerinde Medisana® (48613-AET-R111) marka temassız ateş ölçer ($\pm 0,3^\circ\text{C}$ hassasiyet, ölçüm aralığı $32,0^\circ\text{C}$ - $42,2^\circ\text{C}$) kullanılarak transfüzyon alacak hastaların frontal ve temporal sıcaklıkları ölçülerek ortalaması alındı. Transfüzyon sırasında sıcaklık takiplerinde bazal sıcaklığı 1°C ve üzerinde artış gösterenler FNHTR olarak değıerlendirdi ve deney grubuna alındı. ES transfüzyonu takiplerinde

herhangi bir ateş reaksiyonu veya transfüzyon reaksiyonu gözlenmeyen hastalara verilen ES bileşenleri kontrol grubuna dahil edildi.

Kan transfüzyonu takip sürecinde ameliyathane ısısı sonuçları etkileyeceğinden ötürü ameliyathanede takılan ve ameliyattan yeni çıkan hastalara takılan kanların transfüzyonları çalışmaya dahil edilmedi.

LABORATUVAR ANALİZİ

Kan merkezi kan alma biriminde vital bulgular (ateş, tansiyon, nabız) ölçüldükten sonra bağışçı uygunluğunun tespiti için çalışmaya dahil edilen donörlerden EDTA'lı kan örnekleri alındı. Bu örneklerde hemogram çalışıldı. Hemogramı uygun olan donörlerden (hemoglobin düzeyinin kadın;12.5-16.5 g/dl, erkek; 13.5-18.0 g/dl, trombosit sayısının 150.000-450.000/mm³, lökosit sayısının 4.5 ile 11x10⁹/L arasında olması) bağış protokolüne uygun olarak yatar pozisyonda kan torbalarına [Kansuk® markasına ait lökosit filtreli (Sepacell™ R-S11) 5'li kan torbası] tam kanları alındı (Şekil 1).



Şekil 1. Kan alımında kullanılan filtreli 5'li torba

Kan torbasına bağlı bulunan diversiyon torbalarından (Şekil-2) cross-match için 2 adet EDTA'lı tüp, kan grubu için 1 adet EDTA'lı tüp ve seroloji tarama testleri

için 1 adet sarı kapaklı jelli tüpe ek olarak lökosit redüksiyon öncesini (Ö-LR) değerlendirmek üzere EDTA'lı ve sitratlı tüpe plazma örneği alındı. Torbaya kanın alındığı saat kayıt altına alındı.

EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 2000 rpm'de 10 dakika +4°C'de santrifüj (Eppendorf AG® No:22331, Germany) edildikten sonra elde edilen plazmalar eppendorflara porsiyonlanarak -80 °C'de çalışma gününe kadar depolandı.



Şekil 2. Diversiyon torbasından Ö-LR örneklerinin alınması

Bağışçıdan alınan ana torba hacmi 300 ml'nin altında olanlar, orantısız koagülan miktarından ötürü kullanılamadı, kan merkezinde imha edildi. 300-400 ml hacimde alınanlar, yalnız ES üretilecek şekilde kullanıldı, ancak çalışmaya dahil edilmedi. Ana torbaya, $450 \pm \%10$ ml olacak şekilde kanlar alındı. Bu koşulları sağlayan tam kan torbaları (CPD ek solüsyonlu) en az 1 saat dinlendirildikten sonra kan bileşenlerine ayırma ve lökosit redüksiyon işlemleri yapıldı. Donörlerden alınan tam kan, 3500 devirde 15 dk soğuk santrifüjle çevrildikten (Hettich® D78532, Germany) sonra ekstraksiyon cihazı (Kansuk®-Kanpres, Türkiye) kullanılarak bileşenlerine ayrıldı. Eritrosit konsantrasyonunun alındığı torba ve ona bağlı SAG-M'li torba hortum kapama cihazı ile diğer torbalardan ayrıldı (**Şekil 3A**).



Şekil 3. A) Tam kanın ekstraksiyon cihazı ile bileşenlerine ayrışması, B) Konsantre eritrosit süspansiyonunun SAG-M ek solüsyonu ile karışması ve filtrasyon işlemi

SAG-M önce filtreden geçirilerek ES'nin bulunduğu torbaya boşaltıldı. Daha sonra SAG-M ve ES bulunan torba yukarı alındı. Yer çekimi kuvvetinden faydalanılarak LR işlemi uygulandı (**Şekil 3B**). Tüm ES torbalarının LRS'leri kayıt altına alındı. Lökosit redüksiyonu yapıldıktan hemen sonra ek solüsyon olarak CPD+SAGM (63ml + 100ml) içeren ES'den çalışmada kullanılacak plazmaları (S-LR) elde etmek için 2-3 segment alındı. Segmentler boş tüplere boşaltılıp 2000 rpm'de 10 dakika soğutmalı santrifüj edildi. Elde edilen plazmalar eppendorflara porsiyonlanarak -80 °C'de çalışma gününe kadar depolandı.

HIV, HBV, HCV ve sifiliz serolojik testlerinde pozitiflik saptanan olguların kanları çalışma grubundan çıkarıldı.

EDTA'lı plazmaları ve segmentleri alınan ES'lerin, kan merkezinden çıkışları ve transfüzyonları, transfüzyon reaksiyonları açısından sıkı bir şekilde takip edildi. İzlem, transfüzyon verilmesi sırasında ve transfüzyon tamamlandıktan 2 saat sonrasına kadar sürdürüldü. Ek bulguları olmayan ve başka nedenle açıklanamayan 1°C ve üzeri

sıcaklık artışları FNHTR olarak değerlendirildi. FNHTR tespit edilen ve transfüzyon reaksiyonu gelişmediği saptanan ES'lerin torbada kalan kanlarından düz tüpe örnekler (S-TR) alındı. Bu örnekler 2000 rpm'de 10 dakika soğutmalı santrifüjle çevrildikten sonra plazma örnekleri eppendorflara porsiyonlandı. Bu örnekler sitokin ve PGE2 düzeylerinin ölçülmesi amacıyla -80 °C'de çalışma gününe kadar depolandı. Çalışma gününde Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma örneklerinde sitokin düzeyleri (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α ve IL-10) ve PGE2 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü.

ELISA ÇALIŞMASI

Numune toplama işlemi tamamlandıktan sonra sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α ve IL-10) ve PGE2 düzeyleri ölçümü için -80 °C'de saklanan plazma örnekleri 12 saat +4 °C'de bekletilerek çözdürüldü. Daha sonra 1 saat oda sıcaklığında bekletildi. Bu plazma örneklerinde IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α testleri Q-Plex™ Human Cytokine Panel 1 (6-Plex) (QUANSYS® Biosciences, Katalog No: 115233HU, Logan, USA) sandviç Multiplex ELISA kiti kullanılarak multiplex cihazında (QUANSYS Q-View™ Imager LS, Utah, USA) ölçüldü. PGE2 ise Monoclonal ELISA Kiti (Cayman®, Katalog No: 514010, Ann Arbor, Michigan, USA) kullanılarak ELISA cihazında (Diagnostic Automation Inc. ® – ELX800DA, California, USA) aynı gün içinde çalışıldı.

Multiplex ELISA, tek kuyucukta altı test için ölçüm sağlayan bir kittir. IL-1 α için saptama aralığı 7.1- 2800 pg/ml, sensitivitesi 2.21 pg/mL ve çalışma içi CV<%3, çalışmalar arası CV<%6'dir. IL-1 β için saptama aralığı 21.8- 8558 pg/ml, sensitivitesi 5.89 pg/mL, çalışma içi CV<%6 ve çalışmalar arası CV<%8'dir. IL-6 için saptama aralığı 5.3- 2100 pg/ml, sensitivitesi 1.182 pg/mL, çalışma içi CV<%7 ve çalışmalar arası CV<%7'dir. IL-10 için saptama aralığı 14.3- 5627 pg/ml, sensitivitesi 4.01 pg/mL, çalışma içi CV<%4 ve çalışmalar arası CV<%7'dir. IFN- γ için saptama aralığı 14.3- 5600 pg/ml, sensitivitesi 4.12 pg/mL, çalışma içi CV<%6 ve çalışmalar arası CV<%8'dir. TNF α için 11.5- 4522 pg/ml'dir, sensitivitesi 2.83 pg/mL, çalışma içi CV<%6, çalışmalar arası CV<%6'dir. Multiplex çalışmalarında ½ dilüsyonla çalışma önerilmektedir. Ancak bu çalışmada yeterli hassasiyete ulaşmak için 1/2 dilüsyon yapılmadan çalışıldı.

Multiplex ELISA Çalışma Prensibi

Numuneler veya kalibratörler, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α ve IL-10'u yakalayan analite özgü antikorlarla dizili plaka kuyularına pipetlenir (96 kuyudan oluşan plaka). Sitokinler bu antikorlara bağlanır. Kısa bir yıkama işleminden sonra, analite özgü biyotinlenmiş antikorları içeren bir karışım eklenir. Biyotinlenmiş antikorlar, her bir spesifik dizilmiş analit için sandviç oluşturur. Bağlanmamış biyotinlenmiş antikorlar yıkadıktan sonra, streptavidin- HRP (Horseradish Peroksidase) eklenir. Tekrar yıkamadan sonra, dizinin her bir yerinde kalan streptavidin- HRP miktarı, başlangıçta yakalanan IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α ve IL-10 miktarı ile orantılıdır. Dizinin her bir yerindeki konjuge enzim miktarının tespiti için bir kemilüminesan substrat eklendi. Plakanın görüntüsü QUANSYS Q-View™ Imager LS (Utah, USA) cihazında yakalanıp, plâtelere optik imajlar alınarak IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α konsantrasyonları belirlenir.

Multipleks kiti kullanılarak ölçülen IL-1 β sonuçları oldukça düşük saptandığından IL-1 β düzeyleri oldukça hassas olan (ölçüm aralığı IL-1 β için 3.9 pg/ml- 250 pg/ml, sensitivitesi 0.15 pg/mL, çalışma içi CV<%7.3 ve çalışmalar arası CV<%8.9) Human IL-1 Beta/IL-1F2/IL1B ELISA Kiti (MyBioSource®, Katolog no: MBS175901, San Diego, USA) kullanılarak ELIZA cihazında (Diagnostic Automation Inc. ® – ELX800DA, California, USA) tekrar ölçüldü.

IL-1 β ELISA Kiti Ölçüm Prensibi

ELISA plakasının kuyucukları IL-1 β 'ya özgü antikorla önceden kaplanmıştır. Tespit antikoru, IL-1 β 'ya özgü biyotinlenmiş bir keçi poliklonal antikorudur. Yakalama antikoru, IL-1 β 'ya özgü biyotinlenmiş bir fare monoklonal antikorudur. Kuyulara standartlar ve örnekler eklendikten sonra, biyotinlenmiş tespit antikoru eklenir. TBS (Tris-HCl Buffered Saline) veya PBS (Phosphate Buffered Saline) ile yıkamadan sonra Avidin-Biyotin-Horseradish Peroksidaz Kompleksi (ABC-HRP) eklenir. Bağlanmamış ABC-HRP'ler tekrar yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra HRP'nin renk değiştirici ajanı tetrametil-benzidin (TMB) eklenir. Asidik stop solüsyonu ekledikten sonra mavi rengin sarıya dönüşümünün 450 nm'deki absorbansı numunedeki insan IL-1 β düzeyi ile doğru orantılıdır.

PGE2 ELISA Kiti Ölçüm Prensipleri

Prostaglandin E2 testi, monoclonal kit ile yarışmalı-ELISA prensibiyle ölçüm yapıldı. Kitin ölçüm aralığı 7.8-1000 pg/mL, sensitivitesi 13.00 pg/ml, çalışma içi CV %3.8 ve çalışmalar arası CV %7.8 idi. Bu test yöntemi, sınırlı miktarda PGE2 monoklonal antikoru için PGE2 ile miktarı sabit izlenebilen madde (PGE2-asetilkolinesteraz (AChE) konjugatı) arasındaki rekabete dayanmaktadır. Dolayısıyla, absorban, numune PGE2 konsantrasyonu ile ters orantılı olacaktır. Bu antikor-PGE2 kompleksi, daha önce kuyuya tutturulmuş keçi poliklonal fare IgG'sine bağlanır. Bağlanmamış reaktifleri uzaklaştırmak için plate yıkanır ve ardından kuyuya renk değiştiren substrat eklenir. Bu enzimatik reaksiyonun ürünü belirgin bir sarı renge sahiptir ve 412 nm'de kuvvetli bir şekilde absorbe edilir. Bu dalga boyunda ELISA cihazında (Diagnostic Automation Inc. ® – ELX800DA, California, USA) belirlenen rengin yoğunluğu, inkübasyon sırasında kuyuda bulunan numunedeki PGE2 miktarı ile ters orantılıdır.

Ortalama hematokriti 42 olan donörlerin kanları, yaklaşık 450 ml kan torbalarına alınır. Bu tam kanlar 63 ml CPD ile dilüe olduğundan ortalama hematokrit yaklaşık %37 olmaktadır. Buffy coat yöntemi ile TDP, TS ve hematokriti yaklaşık olarak %70 olan konsantre ES elde edilir. Konsantre ES, 100 ml SAG-M ile karıştırıldığında ortalama hematokriti yaklaşık %57,5 olan ek solüsyonlu ES elde edilir. Bu veriler ışığında hesaplanan dilüsyon miktarları ile S-LR ve S-TR plazma örnekleri sonuçları çarpıldı (**Şekil 4**).

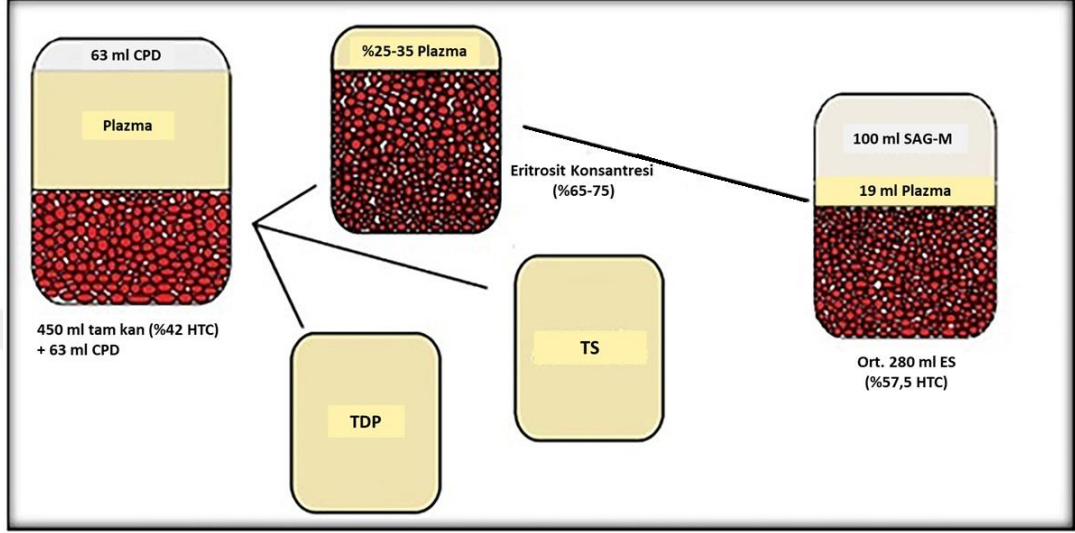
Ortalama %42 hematokriti olan tam kanın plazma miktarı (numune hacmi=261 ml), 63 ml CPD ile dilüe olduğunda:

$$1. \text{ Dilüsyon miktarı} = 1 / \left(\frac{\text{Numune hacmi}}{\text{CPD hacmi} + \text{Numune hacmi}} \right) = 1 / \left(\frac{261}{63 + 261} \right) = 1,241$$

Ek solüsyonlu ES'in ortalama hacmi 280 ml (255-305 ml) ve hematokriti yaklaşık %57,5 olduğundan, 100 ml SAG-M eklenmeden önce plazma miktarı 19 ml'dir. Son torbadaki dilüsyon oranı aşağıdaki gibi hesaplandı.

$$2. \text{ Dilüsyon miktarı} = 1 / \left(\frac{\text{Numune hacmi}}{\text{SAG-M hacmi} + \text{Numune hacmi}} \right) = 1 / \left(\frac{19}{100 + 19} \right) = 6,263$$

Elisa çalışmasından elde edilen S-LR ve S-TR sitokin ve PGE2 düzeyleri, 1. ve 2. dilüsyon miktarı ile çarpılarak ($1,241 \times 6,263 = 7,772$) S-LR ve S-TR nihai değerler hesaplandı.



Şekil 4. Tam kanın bileşenlerine ayrılması ve hematokrit oranları şematik resmi

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS Statistic Software (IBM Corp, 25 Version, Chicago, USA) istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İki bağımsız grubun verilerinin karşılaştırılmasında parametrik veriler için student t testi ve nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Lökosit redüksiyon zamanı ile IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , PGE2, IL-1 α ve IL-10 düzeyleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek için parametrik ve nonparametrik verilerde sırasıyla Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. Bağımsız değişkenler olarak sitokinlerin FNHTR oluşumuna etkisini belirlemek amacıyla Binary logistik regresyon analizleri yapıldı. Ayrıca FNHTR gelişen hastalarda sitokinlerin tanısal performansını değerlendirmek ve optimal cut-off değerini saptamak için ROC (Receiver operating characteristic) analizleri uygulandı. Değişkenlere ait verilerin gösteriminde dağılım diyagramı, kutu ve çubuk grafikleri oluşturuldu.

Testlerin tanısal performansının yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi için AUC değeri hesaplandı. AUC cut off değerinin > 0,70 olması minimum ayırım gücü

olarak kabul edildi. AUC değerinin $>0,9$ 'un üzerinde olması ise testin çok yüksek ayırt etme kabiliyetinin olduğunu gösterdi (60,61). FNHTR üzerine TNF- α , IFN- γ ve IL10'den oluşan bağımsız değişkenin etkisini belirlemek ve FNHTR olayının tahmin için Binary regresyon analizi uygulandı.

ÇALIŞMANIN POWER ANALİZİ

Muyille ve arkadaşlarının TS verildikten sonra ateş reaksiyonu saptanan ve saptanmayan hastaların IL-1 β düzeyleri arasında farkın araştırıldığı bir çalışmanın verileri (sırasıyla 437 ± 155 karşı 215 ± 265 , $p<0.001$) baz alınarak priori power analizinde (G-Power version 3.1.9.6, Germany) (5), bu çalışmanın her grubu için minimum örneklem büyüklüğü 19 olarak saptandı (alpha tipi hata 0.05 ve güç 0.80). Ancak parametrik ve daha güvenilir sonuçlar elde etmek için FNHTR grubu 40 ve kontrol grubu hasta olacak şekilde planlandı.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRMASI

Çalışma gruplarının demografik verileri **Tablo 1**'de gösterildiği gibidir. FNHTR grubu ve kontrol grubunun E/K oranları ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla E/K: %50/%50'e karşı %45/%55, $p=0,624$ ve yaş: 62 ± 20 'e karşı 67 ± 14 yıl, $p=0.1749$) (**Şekil 5**). Dolayısıyla araştırılan değişkenler açısından gruplar arasında saptanacak olan farkların, yaş ve cinsiyet özelliklerden bağımsız olduğu kabul edildi.

Çalışma grupları kan grupları açısından incelendiğinde FNHTR grubunun en sık gözlenen kan grubu (mod) frekanslarının oranları ile (A+/B+/O+: %38/%25/%25) kontrol grubu frekanslarının oranları (A+/B+/O+: %48/%12/%27) arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,203$).

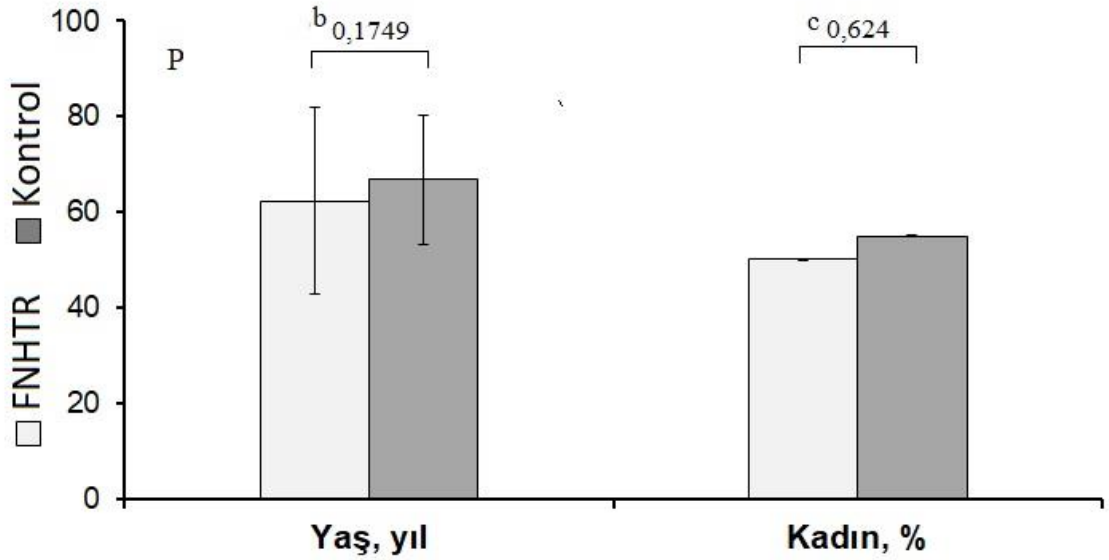
Tablo 1: ES transfüzyon sonrası FNHTR gözlenen ve gözlenmeyen hastaların demografik özellikleri ve aldıkları ES ait verilerinin karşılaştırılması

	FNHTR Grubu	Kontrol Grubu	p değeri

n,	40	60	-
Cinsiyet, K (%)	20(%50)	33(%55)	^c 0,624
Yaş, yıl	62±20	67±14	^b 0,1749
A+/B+/O+/AB+/A-/B-/O-/AB-,	15/10/10/1/1/2/1/0	29/7/16/5/2/0/0/1	^c 0,203
n			
LRS, dakika	174±69	138±41	^b 0,0015
ES-DS, gün	7,65±5,85	5,66±3,44	^b 0,0346

a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, c Pearson Chi-Square test.

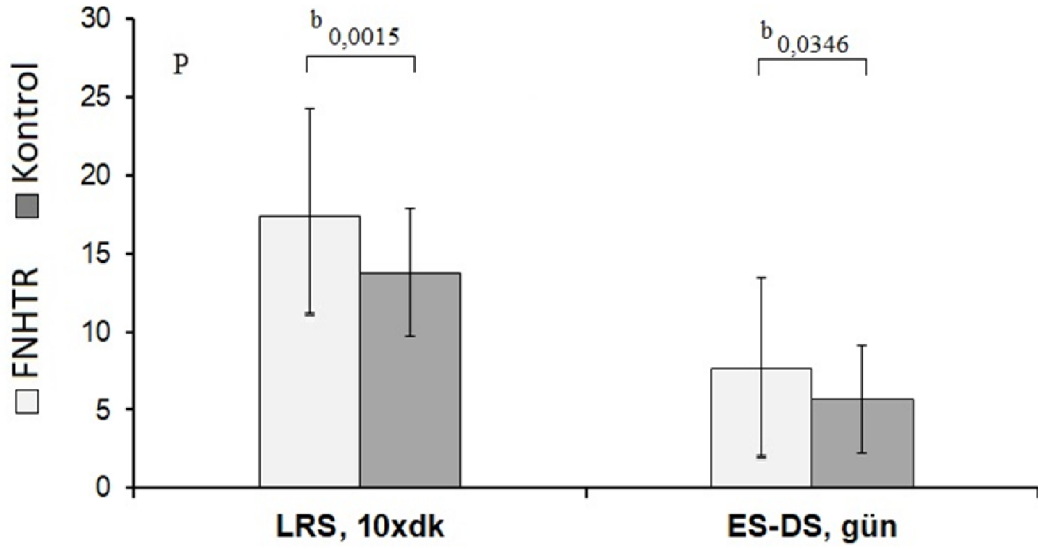
İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir. Parametrik veriler ortalama \pm standard sapma olarak verildi. Kontrol grubu: FNHTR gözlenmeyen grup, ES: Eritrosit süspansiyonu, K: Kadın, FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, LRS: Lökosit redüksiyon süresi, ES-DS: Eritrosit süspansiyonu depolama süresi



Şekil 5. FNHTR ve kontrol gruplarının yaş ve kadın cinsiyet oranlarını temsil eden çubuk grafiği. Yaş ve cinsiyet açısından grupların farklı olmadığı görülmektedir. b Unpaired t test, c Chi-Square test

TRANSFÜZYONU YAPILAN ES BİLEŞENLERİNİN LÖKOSİT REDÜKSİYON VE DEPOLAMA SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

FNHTR grubunda kullanılan donör kanlarının LRS değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla 174 ± 69 'e karşı 138 ± 41 dk, $p=0,0015$) (Tablo 1 ve Şekil 6). Benzer şekilde FNHTR grubunda kullanılan donör kanlarının ES-DS değerleri de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $7,65\pm 5,85$ 'e karşı $5,66\pm 3,44$, $p=0,0346$) (Şekil 6).



Şekil 6. FNHTR ve kontrol gruplarının LRS ve ES-DS değerlerini temsil eden çubuk grafiği. FNHTR grubunda kullanılan donör kanlarının LRS değerleri ve ES-DS değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. b Unpaired t test

TRANSFÜZYONU YAPILAN ES BİLEŞENLERİNİN PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Proinflamatuvar biyobelirteçler açısından gruplar değerlendirildiğinde (**Tablo 2**), FNHTR ve kontrol gruplarının Ö-LR plazma IL-1 β (**Şekil 7**), IL-1 α (**Şekil 8**) ve IL-6 (**Şekil 9**) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$) FNHTR grubunun Ö-LR plazma TNF- α (**Şekil 10**) ve IFN- γ (**Şekil 11**) düzeyleri daha yüksek bulundu ($p<0,05$). FNHTR grubunun S-LR plazma IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $3,74(1,28-17,09)$ 'e karşı $2,71(0,29-9,45)$ pg/ml $p=0,0002$; $3,79\pm1,73$ 'e karşı $2,97\pm1,05$ pg/ml $p=0,0043$; $10,95\pm2,56$ 'e karşı $6,96\pm1,85$ $p<0,0001$; $17,46\pm3,81$ 'e karşı $7,60\pm3,41$ pg/ml $p<0,0001$) (**Şekil 7, 9, 10, 11**). Yine FNHTR grubunun S-TR plazma IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ düzeylerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $3,12(0,91-9,90)$ 'e karşı $1,57(0,43-6,24)$ pg/ml $p<0,0001$; $4,67\pm2,61$ 'e karşı $3,16\pm1,30$ $p=0,0002$; $22,21\pm13,5$ 'e karşı $6,42\pm3,34$ $p<0,0001$) (**Şekil 7, 9 ve 11**).

Her çalışma grubu kendi içinde Ö-LR (bazal), S-LR ve S-TR plazma proinflamatuvar düzeyleri açısından incelendiğinde, FNHTR ve kontrol grubunun Ö-LR (bazal), S-LR ve S-TR plazma IL-1 α düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla $p=0,3919$ ve $p=0,2813$) (**Tablo 2 ve Şekil 8**).

FNHTR grubu kendi içinde Ö-LR ve S-LR plazma IL-1 β düzeyleri ve Ö-LR ve S-LR plazma IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Şekil 7 ve 9**). Oysa FNHTR ve kontrol gruplarının S-TR plazma IL-1 β düzeyleri [sırasıyla $3,12(0,91-9,90)$ ve $1,57(0,43-6,24)$ pg/ml] hem Ö-LR IL-1 β düzeylerinden [$3,43(1,01-12,69)$ ve $2,77(0,54-7,02)$ pg/ml] hem de S-LR plazma IL-1 β düzeylerinden [$3,74(1,28-17,09)$ ve $2,71(0,29-9,45)$ pg/ml] daha düşük saptandı (**Şekil 7**).

FNHTR grubunun Ö-LR ve S-LR plazma IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p>0,05$). Benzer şekilde kontrol grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,1759$). FNHTR grubunun S-TR plazma IL-6 düzeyleri ($4,67\pm2,61$ pg/ml) hem Ö-LR ($3,43\pm1,63$ pg/ml) hem de S-LR plazma düzeylerinden ($3,79\pm1,73$ pg/ml) daha yüksekti (**Şekil 9**). Ayrıca S-LR ve S-TR plazma IL-6 düzeyleri açısından FNHTR ve kontrol grupları

arasında (FNHTR grubu lehine) fark varken, kontrol grubu kendi içinde Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IL-6 düzeyleri arasında fark saptanmaması ilginç bir bulguydu.

FNHTR ve kontrol grubunun S-TR plazma TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel fark yokken ($p=0,3658$) (**Tablo 2 ve Şekil 10**) FNHTR grubunun Ö-LR ve S-LR plazma TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak kontrole kıyasla daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $9,24\pm 2,26$ 'e karşı $8,07\pm 2,26$ pg/ml, $p<0,0125$ ve $10,95\pm 2,56$ 'e karşı $6,96\pm 1,85$ pg/ml, $p<0,0001$). FNHTR grubunda bazal (Ö-LR) düzeylere kıyasla TNF- α düzeyleri S-LR plazmada artış gösterirken S-TR plazmada önemli derecede düşüş gösterdi (sırasıyla $9,24\pm 2,26$, $10,95\pm 2,56$ ve $6,53\pm 2,31$ pg/ml; $p<0,001$). Kontrol grubunda ise Ö-LR (bazal) plazma TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde S-LR ve S-TR aşamalarında tedricen azalma gösterdiği saptandı ($8,07\pm 2,26$, $6,96\pm 1,85$ ve $6,14\pm 1,95$ pg/ml; $p<0,0001$).

FNHTR grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IFN- γ düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $10,13\pm 2,47$ 'e karşı $7,19\pm 2,67$ pg/ml, $p<0,0001$; $17,46\pm 3,81$ 'e karşı $7,60\pm 3,41$ pg/ml, $p<0,0001$; $22,21\pm 13,50$ 'e karşı $6,42\pm 3,34$ pg/ml, $p<0,0001$) (**Tablo 2 ve Şekil 11**). FNHTR grubunda bazale göre (Ö-LR) S-LR ve S-TR aşamalarında IFN- γ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde tedrici artış gözlemlendi ($10,13\pm 2,47$, $17,46\pm 3,81$ ve $22,21\pm 13,50$ pg/dl, $p<0,0001$). Kontrol grubunun diğer aşamaları arasında istatistiksel olarak fark yokken ($p<0,05$), S-LR plazma IFN- γ düzeyleri S-TR düzeylerinden daha yüksek bulundu ($7,60\pm 3,41$ 'e karşı $6,42\pm 3,34$ pg/ml, $p<0,01$).

Tablo 2: FNHTR ve kontrol gruplarındaki hastaların lökosit redüksiyon öncesi, lökosit redüksiyon sonrası ve transfüzyon sonrası plazmalara ait proinflamatuar sitokin düzeylerinin karşılaştırılması			
	FNHTR Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
n,	40	60	-
Ö-LR IL-1β, pg/mL	$3,76\pm 2,10$ $3,43(1,01-12,69)$	$3,24\pm 1,79$ $2,77(0,54-7,02)$	^b 0,1873

S-LR IL-1β, pg/mL	4,90 \pm 3,29 3,74(1,28-17,09)	3,08 \pm 1,96 2,71(0,29-9,45)	^a 0,0002
S-TR IL-1β, pg/mL	3,19 \pm 1,75 3,12(0,91-9,90)	1,71 \pm 1,13 1,57(0,43-6,24)	^a <0,0001
<u>p değeri</u> Grup içi karşılaştırma	^d <0,0001 >0,05, <0,05, <0,001	^d <0,0001 >0,05, <0,001, <0,001	
Ö-LR IL-1α, pg/mL	7,42 \pm 5,71 5,65(1,64-28,78)	5,88 \pm 3,04 5,25(1,24-16,10)	^a 0,3195
S-LR IL-1α, pg/mL	6,58 \pm 2,71 6,07(2,11-14,31)	5,52 \pm 2,79 4,84(1,49-14,72)	^b 0,0640
S-TR IL-1α, pg/mL	6,50 \pm 3,59 5,79(2,08-19,48)	5,73 \pm 2,81 5,19(1,73-15,11)	^b 0,2340
<u>p değeri</u> Grup içi karşılaştırma	^d 0,3919 -	^e 0,2813 -	
Ö-LR IL-6, pg/mL	3,43 \pm 1,63 3,10(1,22-8,67)	3,26 \pm 1,38 3,17(0,76-6,79)	^b 0,5816
S-LR IL-6, pg/mL	3,79 \pm 1,73 3,29(1,82-11,32)	2,97 \pm 1,05 2,86(1,00-5,22)	^b 0,0043
S-TR IL-6, pg/mL	4,67 \pm 2,61 4,13(1,25-12,38)	3,16 \pm 1,30 3,09(0,56-7,07)	^b 0,0002
<u>p değeri</u> Grup içi karşılaştırma	^e 0,0010 >0,05, <0,001, <0,05	^e 0,1759 -	
Ö-LR TNF-α, pg/mL	9,24 \pm 2,26	8,07 \pm 2,26	^b 0,1669

	8,72(6,04-16,03)	7,73(4,26-13,64)	
S-LR TNF-α, pg/mL	10,95 \pm 2,56 10,52(7,36-18,07)	6,96 \pm 1,85 6,58(3,43-12,57)	^b <0,0001
S-TR TNF-α, pg/mL	6,53 \pm 2,31 5,73(4,30-17,09)	6,14 \pm 1,95 5,92(3,34-12,29)	^b 0,3658
<u>p değeri</u>	<u>^e<0,0001</u>	<u>^e<0,0001</u>	
Grup içi karşılaştırma	<0,001, <0,001, <0,001	<0,001, <0,001, <0,001	
Ö-LR IFN-γ, pg/mL	10,13 \pm 2,47 9,54(6,49-18,40)	7,19 \pm 2,67 6,93(2,98-16,01)	^b <0,0001
S-LR IFN-γ, pg/mL	17,46 \pm 3,81 17,72(9,15-25,07)	7,60 \pm 3,41 7,17(2,58-19,94)	^b <0,0001
S-TR IFN-γ, pg/mL	22,21 \pm 13,50 18,47(7,26-69,44)	6,42 \pm 3,34 5,39(1,81-16,12)	^b <0,0001
<u>p değeri</u>	<u>^e<0,0001</u>	<u>^e0,0044</u>	
Grup içi karşılaştırma	<0,001, <0,001, <0,05	>0,05, >0,05, <0,01	

a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, d Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA), e Repeated Measures ANOVA.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir. Tüm parametrik veriler ortalama \pm standard sapma ve non-parametrik veriler ortanca (min-max) olarak değerlendirildi. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri $< 0,05$ bulunduğunda, bağımlı gruplarda grup içi karşılaştırmalar (sırasıyla Ö-LR ve S-LR; Ö-LR ve S-TR; S-LR ve S-TR) yapılarak p değerleri saptandı. Kontrol grubu: FNHTR gözlenmeyen grup, FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, Ö-LR: Lökosit redüksiyon öncesi EDTA'lı plazma, S-LR: Lökosit redüksiyon sonrası segmentten alınan sitratlı plazma, S-TR: Transfüzyon sonrası torba kanına ait sitratlı plazma, IL-1 β :

İnterlökin-1Beta, IL-1 α : İnterlökin-1Alfa, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama

TRANSFÜZYONU YAPILAN ES BİLEŞENLERİNİN IL-10 VE PGE2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 biyobelirteci açısından gruplar değerlendirildiğinde (**Tablo 3**), FNHTR ve kontrol gruplarının Ö-LR plazma IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$) (**Şekil 12**), FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $14,19\pm 3,12$ 'e karşı $8,26\pm 3,89$ pg/ml, $p<0,0001$; $16,13(7,52-88,32)$ 'e karşı $7,26(2,09-19,05)$ pg/ml, $p<0,0001$).

FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$), FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeylerinin [sırasıyla $14,62(8,13-20,13)$ ve $16,13(7,52-88,32)$ pg/ml] Ö-LR plazma düzeylerinden [$9,77(3,08-19,08)$ pg/ml] daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda ise bazal (Ö-LR) düzeylere göre S-LR ve S-TR IL-10 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla $9,34\pm 4,60$ 'e karşı $8,26\pm 3,89$ ve $8,34\pm 4,01$, $p<0,01$).

Çalışma grupları biyolojik olarak aktif bir lipid bileşiği olan ve siklooksijenaz yolunda üretilen PGE2 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde (**Tablo 3**), FNHTR ve kontrol gruplarının Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma PGE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (**Şekil 13**). Diğerleri arasında fark yokken FNHTR grubunun Ö-LR plazma PGE2 düzeylerinin S-TR plazma düzeylerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı [sırasıyla $344(94-498)$ 'e karşı $236(143-1023)$ pg/ml, $p<0,05$]. Kontrol grubunda ise bazal (Ö-LR) ve S-LR plazma düzeylerine kıyasla S-TR plazma PGE2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla 306 ± 136 ve 289 ± 137 'e karşı 262 ± 109 pg/ml, $p<0,01$).

Tablo 3: FNHTR ve kontrol gruplarındaki hastaların lökosit redüksiyon öncesi, lökosit redüksiyon sonrası ve transfüzyon sonrası plazmalara ait anti-inflamatuvar sitokin ve PGE2 düzeylerinin karşılaştırılması

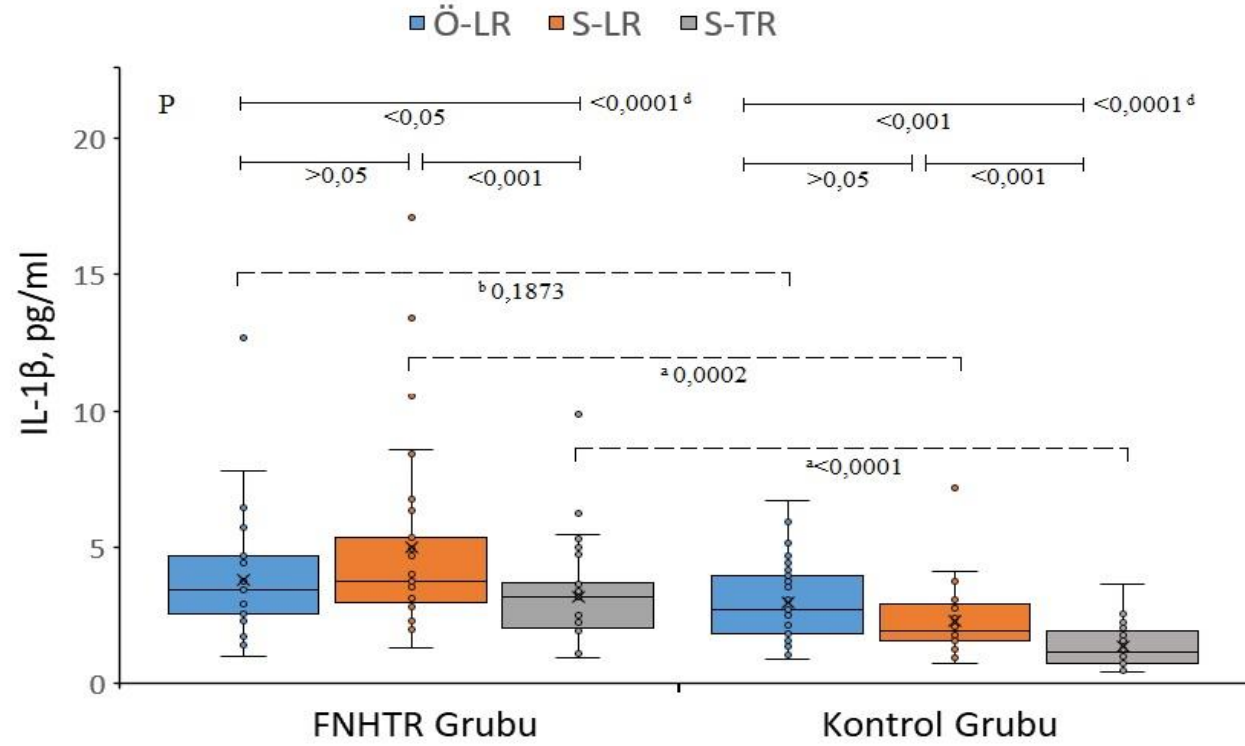
	FNHTR Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
n,	40	60	-
Ö-LR IL-10, pg/mL	10,08±3,05 9,77(3,08-19,08)	9,34±4,60 8,43(2,83-22,84)	^b 0,3749
S-LR IL-10, pg/mL	14,19±3,12 14,62(8,13-20,13)	8,26±3,89 7,30(2,02-18,74)	^b <0,0001
S-TR IL-10, pg/mL	21,32±15,02 16,13(7,52-88,32)	8,34±4,01 7,26(2,09-19,05)	^a <0,0001
p değeri	^d <0,0001	^e 0.0018	
Grup içi karşılaştırma	<0,001, <0,001, >0,05	<0,01, <0,01, >0,05	
Ö-LR PGE2, pg/mL	342±77 344(94-498)	306±136 292(73-672)	^b 0.1262
S-LR PGE2, pg/mL	368±250 257(133-1255)	289±137 286(87-624)	^a 0,2994
S-TR PGE2, pg/mL	327±213 236(143-1023)	262±109 266(81-505)	^a 0.5616
p değeri	^d 0,0450	^e < 0,0001	
Grup içi karşılaştırma	>0,05, <0,05, >0,05	>0,05, <0,001, <0,01	

a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, d Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA), e Repeated Measures ANOVA.

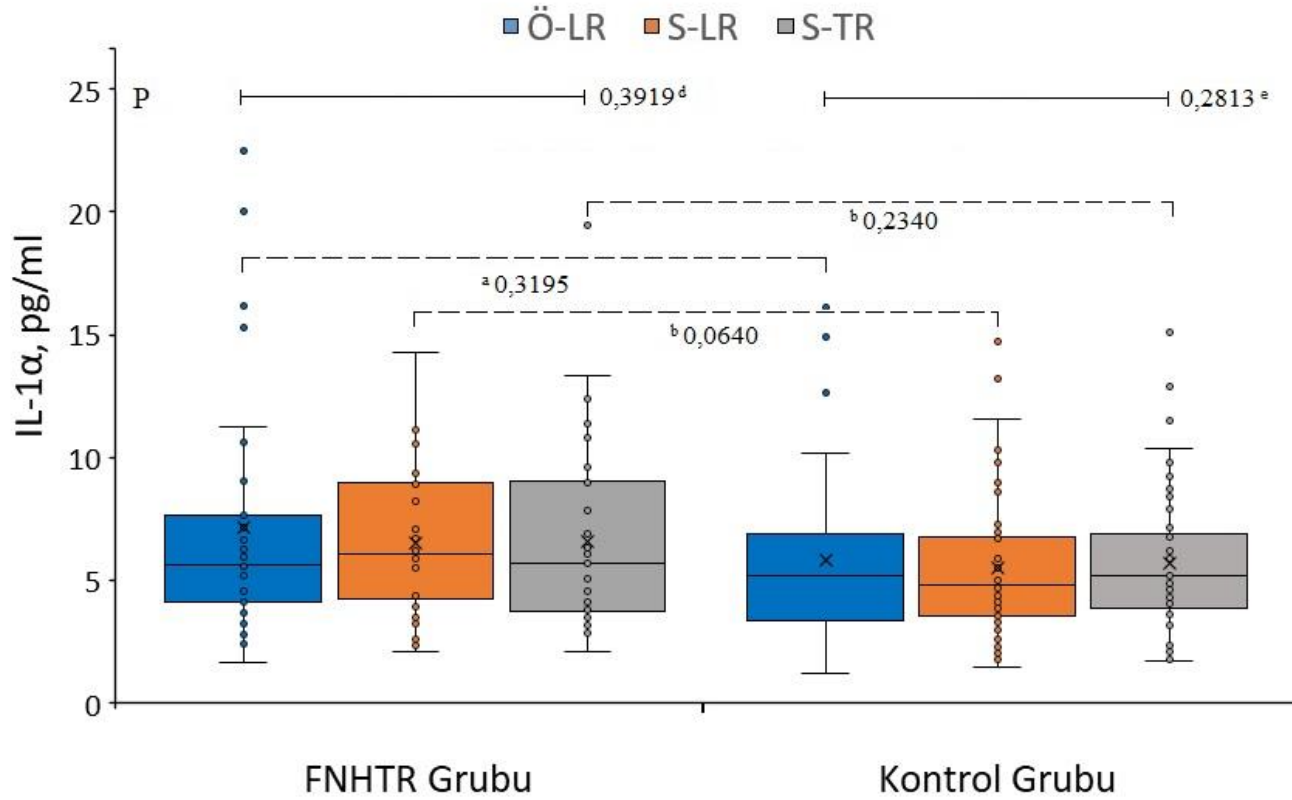
İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir. Tüm parametrik veriler ortalama \pm standard sapma ve non-parametrik veriler ortanca (min-max) olarak değerlendirildi. ANOVA testleri ile elde edilen p değerleri $< 0,05$ bulunduğu, bağımlı gruplarda grup içi karşılaştırmalar (sırasıyla Ö-LR ve S-LR; Ö-LR ve S-TR; S-LR ve S-TR) yapılarak p değerleri saptandı. FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon

reaksiyonu, Kontrol grubu: FNHTR gözlenmeyen grup, Ö-LR: Lökosit redüksiyon öncesi, S-LR: Lökosit redüksiyon sonrası, S-TR: Transfüzyon sonrası, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2

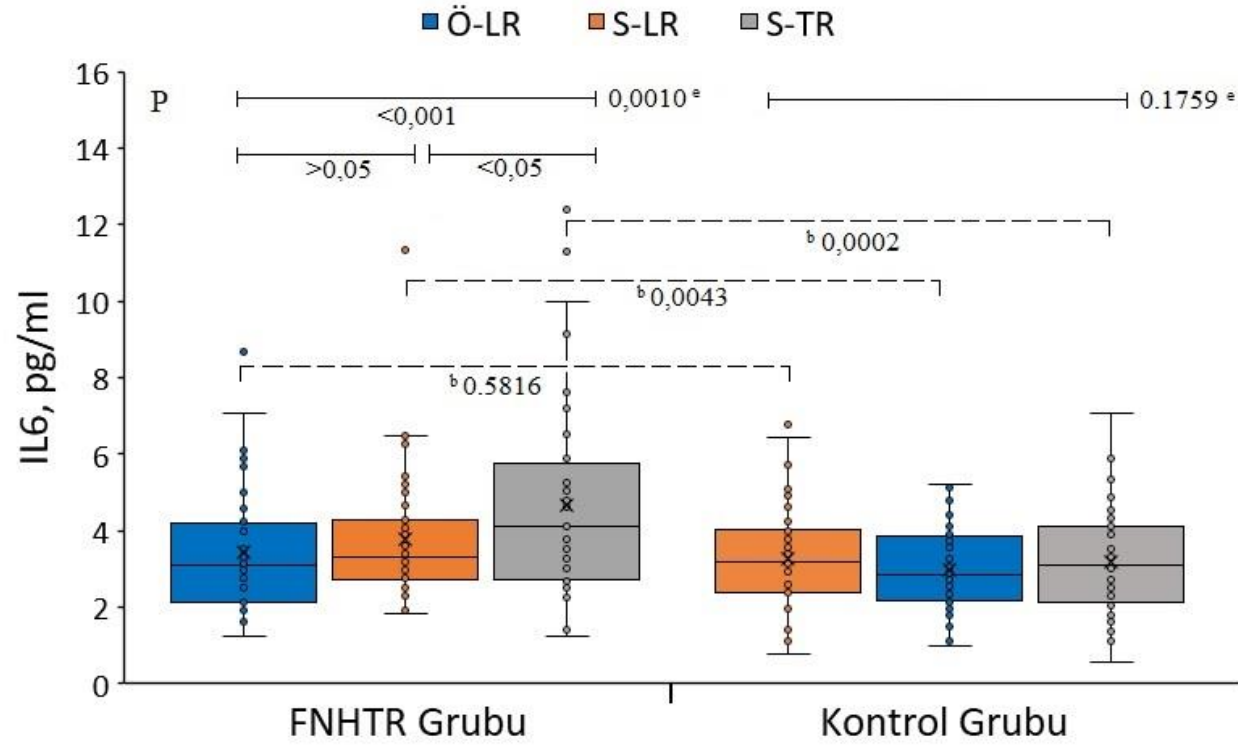




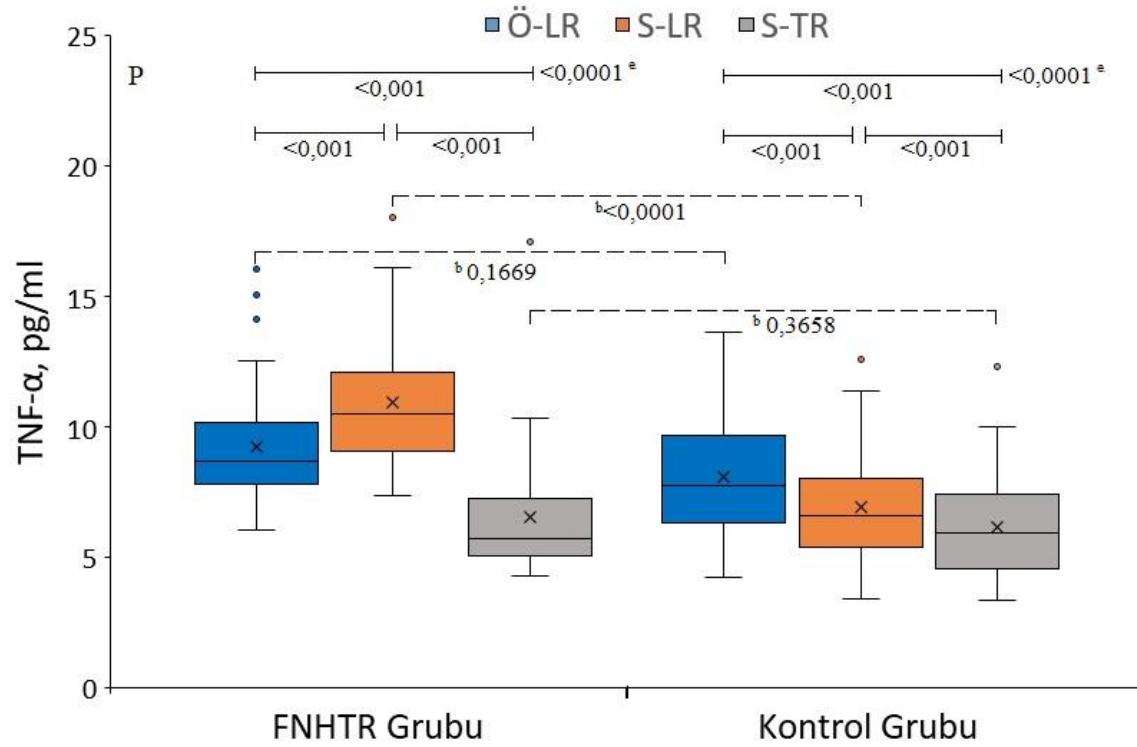
Şekil 7. Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-1 β düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. Ö-LR değerleri açısından gruplar arasında fark yokken FNHTR grubunun S-LR ve S-TR değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir. FNHTR grubunun Ö-LR ve S-LR plazma IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel fark gözlenmemekle birlikte FNHTR grubunun S-LR'nda IL-1 β düzeylerinin hafif artış gösterdiği ve S-TR'de ise her iki grupta belirgin azalış olduğu görülmektedir. a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, d Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA)



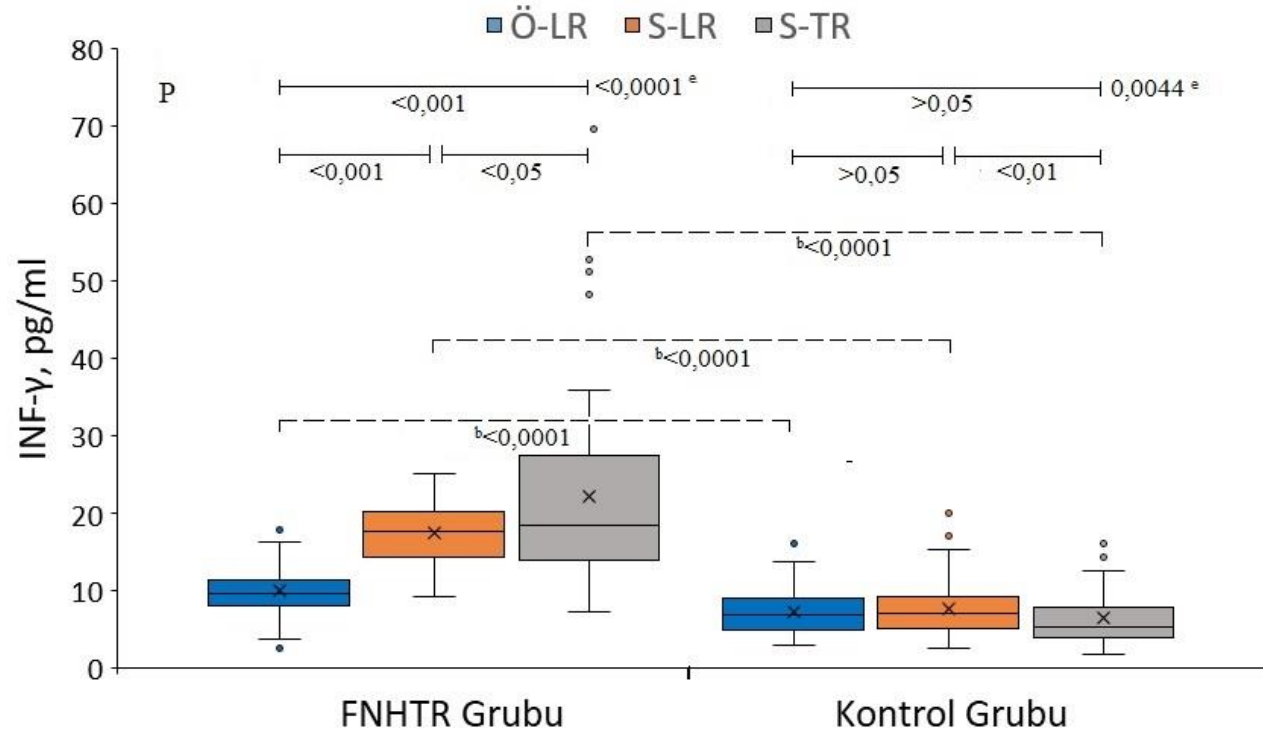
Şekil 8. Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-1 α düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IL-1 α düzeyleri açısından gruplar arasında farkın olmadığı gözlenmektedir. Her çalışma grubu kendi içinde Ö-LR (bazal), S-LR ve S-TR plazma proinflatuvar düzeyleri açısından incelendiğinde, FNHTR ve kontrol grubunun Ö-LR (bazal), S-LR ve S-TR plazma IL-1 α düzeyleri arasında istatistiksel farkın olmadığı görülmektedir. a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, d Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA), e Repeated Measures ANOVA.



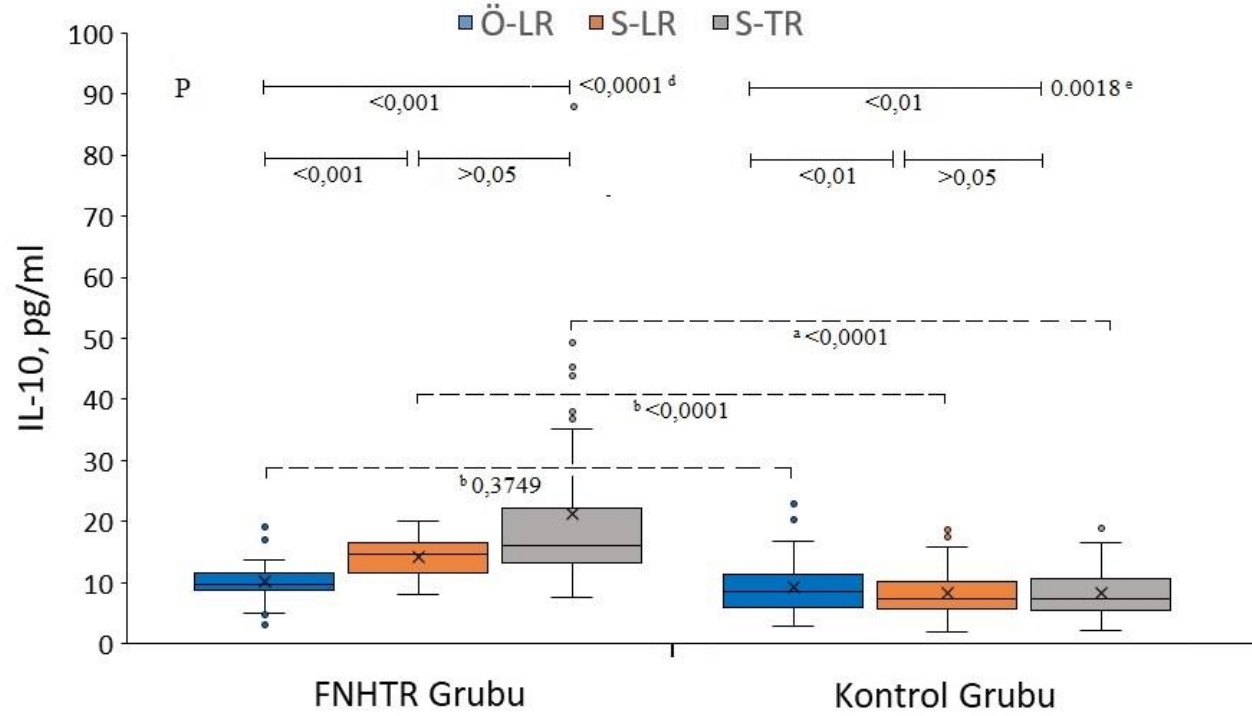
Şekil 9. Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-6 düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. FNHTR grubunun Ö-LR ve S-LR plazma IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı görülmektedir. Benzer şekilde kontrol grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı görülmektedir. FNHTR grubunun S-TR plazma IL-6 düzeyleri Ö-LR ve S-LR plazma düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca S-LR ve S-TR plazma IL-6 düzeyleri açısından FNHTR ve kontrol grupları arasında fark olduğu gözlenmektedir. b Unpaired t test, e Repeated Measures ANOVA.



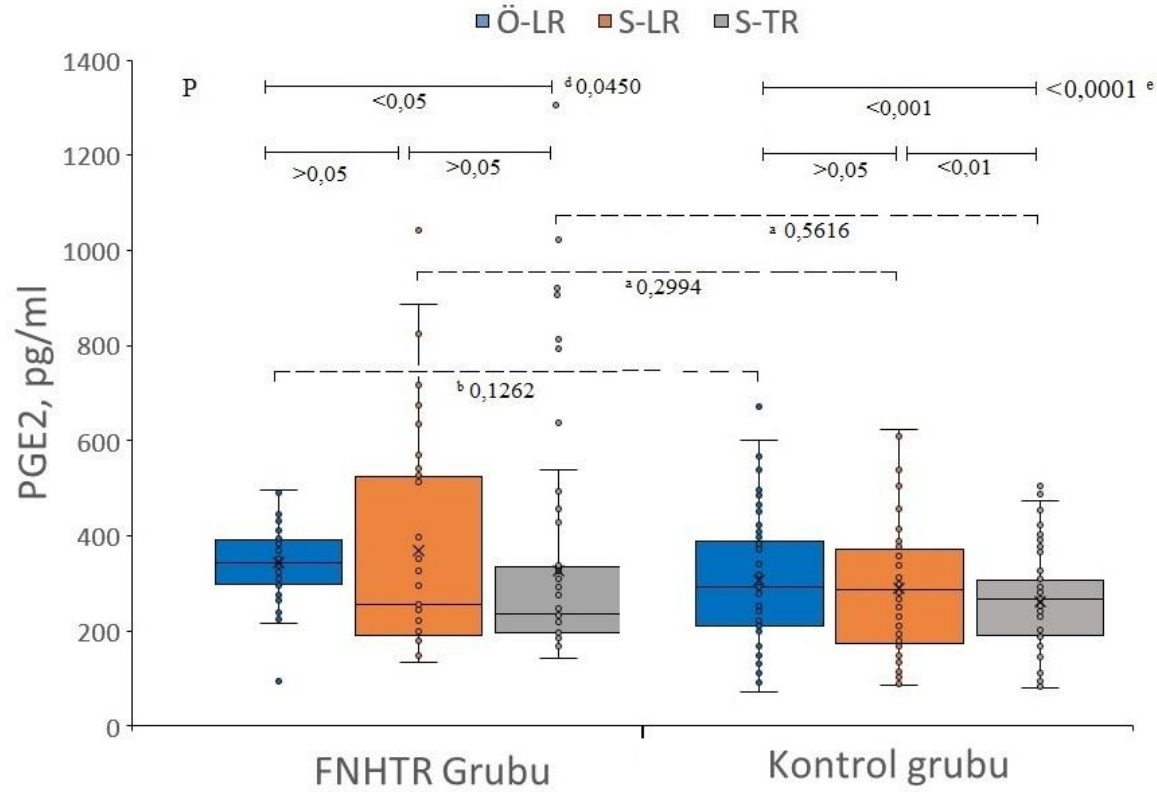
Şekil 10. Çalışma gruplarının lökosit reduksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit reduksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma TNF- α düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. FNHTR grubunun S-LR plazma TNF- α düzeylerinin kontrolden daha yüksek ve bazale (Ö-LR) göre S-LR plazma TNF- α düzeylerinde artış gözlenirken S-TR plazmada düşüş olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda ise bazal (Ö-LR) plazma TNF- α düzeylerine kıyasla S-LR ve S-TR aşamalarında TNF- α düzeylerinin tedricen azalma gösterdiği gözlenmektedir. b Unpaired t test, e Repeated Measures ANOVA.



Şekil 11. Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IFN- γ düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. FNHTR grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IFN- γ düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir. FNHTR grubunda bazal (Ö-LR) IFN- γ düzeylerine kıyasla S-LR ve S-TR aşamalarında IFN- γ düzeylerinde tedrici artış olduğu gözlenmektedir. Ayrıca kontrol grubunun S-LR plazma IFN- γ düzeyleri S-TR düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. b Unpaired t test, e Repeated Measures ANOVA.



Şekil 12. Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma IL-10 düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek ve S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeylerinin Ö-LR plazma düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda ise bazale (Ö-LR) kıyasla S-LR ve S-TR IL-10 düzeylerinde önemli derecede azalma olduğu gözlenmektedir. a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, d Friedman Test, e Repeated Measures ANOVA.



Şekil 13. Çalışma gruplarının lökosit redüksiyon öncesi (Ö-LR), lökosit redüksiyon sonrası (S-LR) ve transfüzyon sonrası (S-TR) plazma PGE2 düzeylerini gösteren kutu (boxplot) grafiği. FNHTR grubunun Ö-LR plazma PGE2 düzeylerinin S-TR plazma düzeylerinden daha düşük olduğu görülmektedir. Kontrol grubunda ise bazal (Ö-LR) ve S-LR plazma düzeylerine kıyasla S-TR plazma PGE2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlenmektedir. a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, d Friedman Test, e Repeated Measures ANOVA.

S-LR plazma değerleri baz alınarak yapılan korelasyon matrisi analizi sonuçlarına göre (**Tablo 4**) LRS değerleri ile S-LR plazma IFN- γ ve IL-10 düzeyleri arasında düşük derecede pozitif korelasyon olduğu saptandı. IL-1 β ile IL-6, TNF- α , IFN- γ ve IL-10 düzeyleri arasında düşük derecede pozitif korelasyonların olduğu bulundu. IL-6 ile TNF- α arasında orta derece, IL-6 ile IFN- γ ve IL-10 arasında düşük derece pozitif korelasyonlar vardı. TNF- α ile IFN- γ , IL-10 ve PGE2 arasında düşük dereceden orta dereceye kadar değişen düzeyde pozitif korelasyonların olduğu saptandı. IFN- γ ile IL-10 ve IL-10 ile PGE2 değerleri arasında sırasıyla orta ve düşük derecede pozitif korelasyonlar vardı. Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar biyobelirteçleri arasında saptanan korelasyonlar hücrel uyarımları birbirlerine bağlı olduğu için beklendik durumları ve bu nedenle daha ileri analizleri yapılmayacaktır. Anti-inflamatuvar belirteç olan IL-10 ile diğer proinflamatuvar belirteçler arasındaki pozitif korelasyonun da muhtemel sebebi, gelişen inflamatuvar prosesin sınırlandırılmasına yönelik reaktif olarak yükselen IL-10 düzeylerine bağlandı.

Korelasyon matrisi analizinde saptanan korelasyonların gerçek anlamlılık düzeylerini saptamak için verilerin niteliklerine (nonparametrik veya parametrik) göre yeniden yapılan analizlerinde, LRS değerleri ile IFN- γ ve IL-10 düzeyleri arasında saptanan korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla, Pearson correlation coefficient (r) = 0.3971, %95 CI: 0.2176-0.5506, $p < 0.0001$; $r = 0.4146$, %95 CI: 0.2375- 0.5650, $p < 0.0001$) (**Şekil 14**).

S-TR plazma değerleri baz alınarak yapılan korelasyon matrisi analizi sonuçlarına göre (**Tablo 5**) ES-DS ile IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve IL-10 değerleri arasında düşük dereceden orta dereceye kadar değişen düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptandı. IL-1 β ile IL-6, TNF- α , IFN- γ ve IL-10 düzeyleri arasında düşük derecede pozitif korelasyonların olduğu bulundu. Yine IL-6 ile TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-10 ve PGE2 arasında düşük dereceden orta dereceye kadar değişen düzeyde pozitif korelasyon vardı. TNF- α ile IL-10 ve PGE2 arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. IFN- γ ile IL-10 ve IL-10 ile PGE2 değerleri arasında orta derecede pozitif korelasyonların vardı.

Korelasyon matrisi analizinde saptanan korelasyonların verilerin nonparametrik veya parametrik niteliğine göre gerçek anlamlılık düzeylerini saptamak için yeniden analizleri yapıldı. ES-DS değerleri ile IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve IL-10

arasında saptanan korelasyonların IL-10 hariç istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu saptandı (sırasıyla, Spearman r (rs) = 0.4861, %95 CI: 0.3149 - 0.6266, p <0.0001; rs = 0.4575, %95 CI: 0.2814 -0.6038, p <0.0001; rs = 0.4182, %95 CI: 0.2360 - 0.5720, p<0.0001; rs = 0.2466, %95 CI: 0.04682 - 0.4274, p=0.0134) (Şekil 15).



Tablo 4: Tüm çalışma gruplarına ait lökosit redüksiyon süresi (LRS), ES depolama süresi (ES-DS) ve **S-LR** plazma sitokin ve PGE2 parametreleri arasında yapılan korelasyon matrisi analizi

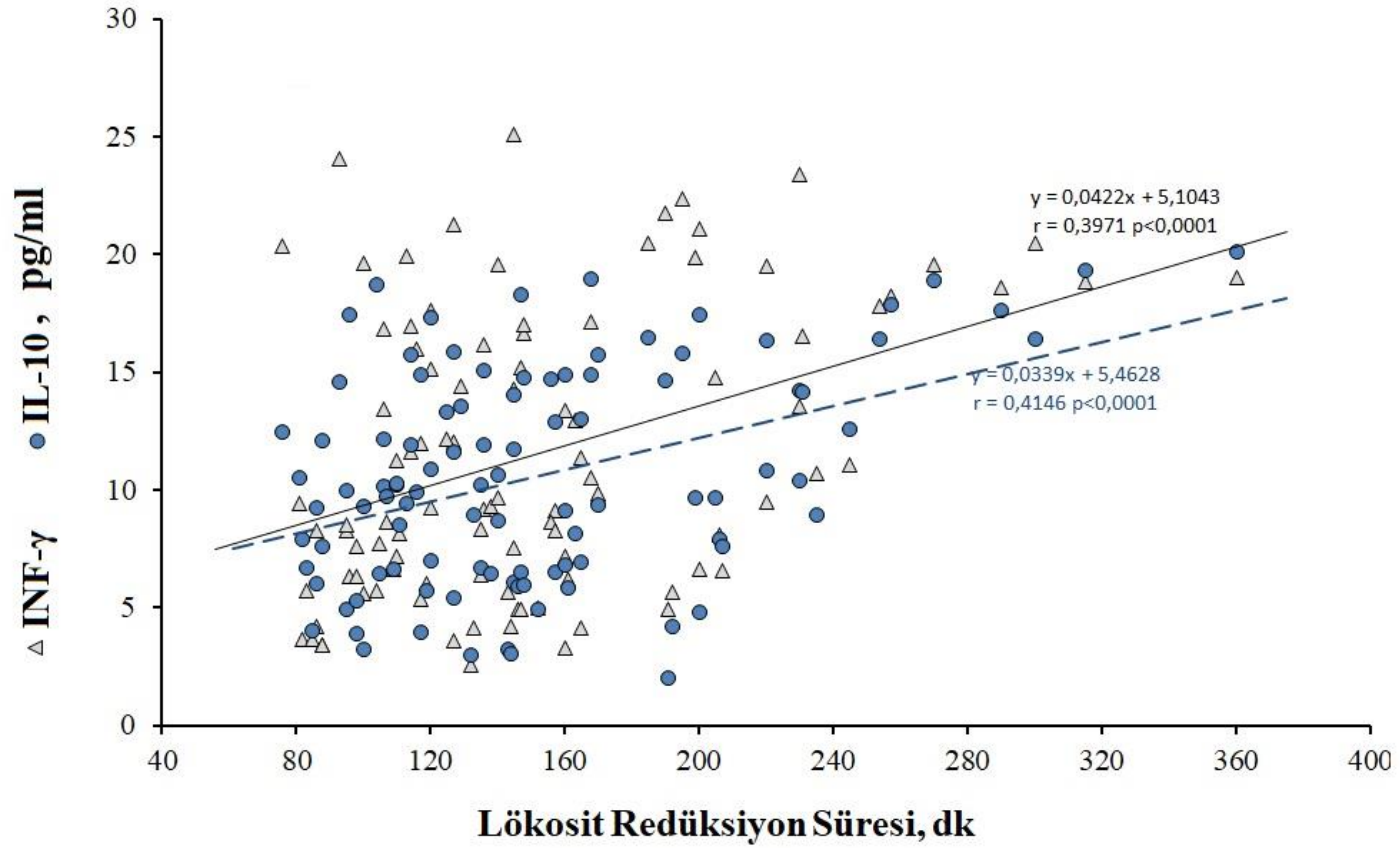
	A:	B:	C:	D:	E:	F:	G:	H:	I:
A: LRS	1,0000								
B: ES-DS	0.2501	1,0000							
C: IL-1β	0.1410	0.1435	1,0000						
D: IL-6	0.1488	-0.0149	0.3406	1,0000					
E: TNF-α	0.0239	0.0893	0.4975	0.5631	1,0000				
F: IFN-γ	0.3971	0.1422	0.3692	0.3424	0.6902	1,000			
G: IL-1α	0.1927	0.0337	0.2224	0.1274	0.1940	0.2136	1,0000		
H: IL-10	0.4146	0.0939	0.3414	0.3341	0.5165	0.6326	0.2046	1,0000	
I: PGE2	-0.2070	0.0593	0.2923	0.1010	0.3368	0.1760	0.2110	0.4013	1,0000

Her bir korelasyon katsayısı (r) diğer değişkenleri dikkate almadan bağımsız olarak hesaplandı. Korelasyon matrisi analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin parametrik olup olmadıklarına göre uygun olan korelasyon analizi tekrar yapıldı. $r < 0,30$ saptandığında, bu korelasyon ihmal edildi. $r = 0,30 - 0,50$ düşük pozitif korelasyon, $r = 0,50 - 0,70$ orta derecede pozitif korelasyon, $r > 0,70$ yüksek pozitif korelasyon olarak değerlendirildi(62,63). LRS: lökosit redüksiyon süresi, ES-DS: ES depolama süresi, S-LR: Lökosit redüksiyon sonrası segmentten alınan sitratlı plazma, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-1 α : İnterlökin-1Alfa, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2

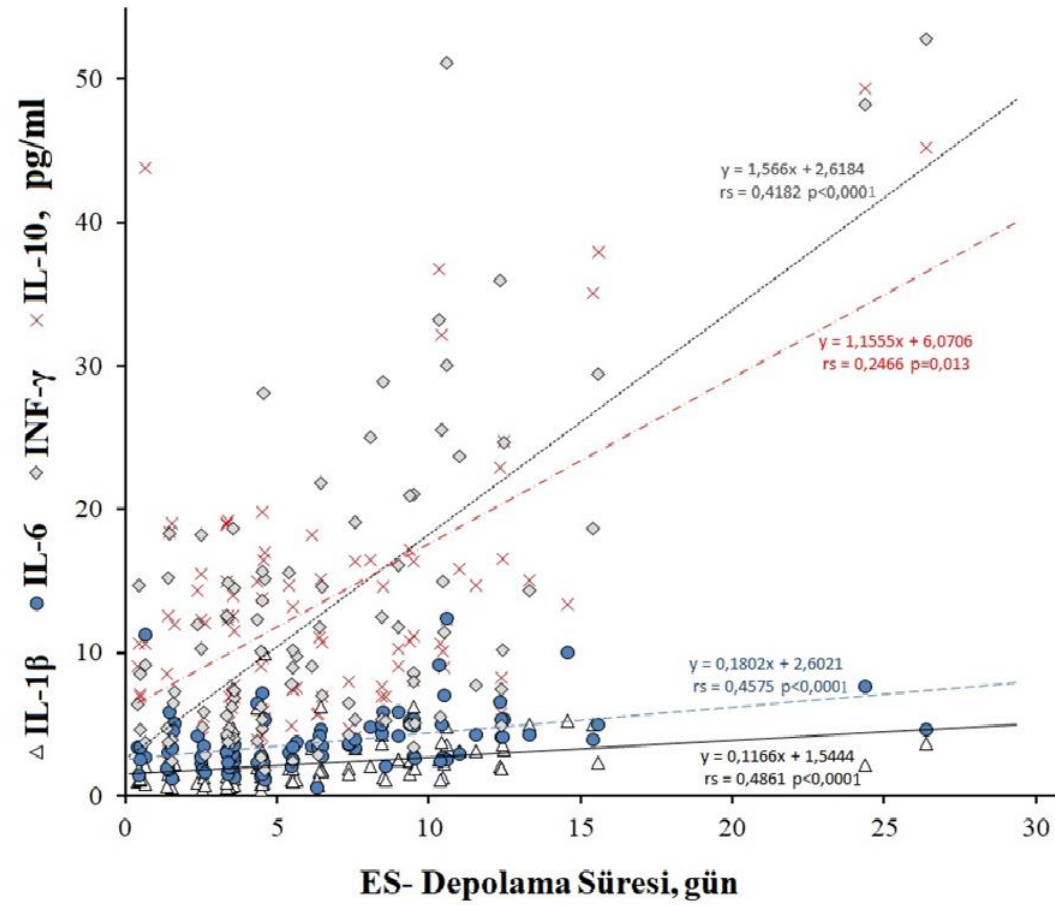
Tablo 5: Tüm çalışma gruplarına ait lökosit redüksiyon süresi (LRS), ES depolama süresi (ES-DS) ve S-TR plazma sitokin ve PGE2 parametreleri arasında yapılan korelasyon matrisi analizi

	A:	B:	C:	D:	E:	F:	G:	H:	I:
A: LRS	1,0000								
B: ES-DS	0.2501	1,0000							
C: IL-1 β	0.2644	0.3417	1,0000						
D: IL-6	0.1549	0.4057	0.4210	1,0000					
E: TNF- α	-0.2387	0.0851	0.3113	0.4653	1,0000				
F: IFN- γ	0.2768	0.6161	0.4335	0.5938	0.2342	1,000			
G: IL-1 α	0.1255	0.1834	0.1730	0.3581	0.1224	0.2658	1,0000		
H: IL-10	0.2276	0.4539	0.3324	0.6517	0.4505	0.6812	0.2678	1,0000	
I: PGE2	-0.0048	-0.0018	0.0562	0.4310	0.4043	0.1740	0.0185	0.5592	1,0000

Her bir korelasyon katsayısı (r) diğer değişkenleri dikkate almadan bağımsız olarak hesaplandı. Korelasyon matrisi analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin parametrik olup olmadıklarına göre uygun olan korelasyon analizi tekrar yapıldı. $r < 0,30$ saptandığında, bu korelasyon ihmal edildi. $r = 0.30 - 0.50$ düşük pozitif korelasyon, $r = 0.50 - 0.70$ orta derecede pozitif korelasyon, $r > 0.70$ yüksek pozitif korelasyon olarak değerlendirildi(62,63). LRS: lökosit redüksiyon süresi, ES-DS: ES depolama süresi, S-TR: Transfüzyon sonrası torba kanına ait sitratlı plazma, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-1 α : İnterlökin-1Alfa, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2



Şekil 14. Tüm hasta gruplarının LRS ile S-LR plazma IFN- γ ve IL-10 arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği. LRS değerleri ile IFN- γ ve IL-10 düzeyleri arasında saptanan korelasyonların istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu saptandı. r: Pearson korelasyon katsayısı



Şekil 15. Tüm hasta gruplarının ES-Depolama süresi (ES-DS) ile S-TR plazma IL-1β, IL-6, IFN-γ ve IL-10 arasındaki ilişkiyi temsil eden Spearman korelasyon grafiği. ES-DS ile IL-1β, IL-6 ve IFN-γ arasında değerleri arasında düşük dereceden orta dereceye kadar değişen düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptandı. rs: Spearman korelasyon katsayısı

S-LR plazma düzeyleri baz alınarak bağımlı değişken olarak seçilen FNHTR durumu üzerine LRS, S-LR plazma IL1- β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-10 ve PGE2'den oluşan 8 adet bağımsız değişkenin etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analiz verileri **Tablo 6**'da yer almaktadır.

Tablo 6: S-LR plazma kullanılarak ölçülen sekiz bağımsız değişkenin FNHTR durumu üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi

Değişkenler	B	SE	OR	95% CI	P	
LRS	-0,001	0,015	0,999	0,999	0,971	0,966
S-LR IL-1 β	-0,070	0,222	0,932	0,932	0,604	0,751
S-LR IL-6	-0,360	0,460	0,698	0,698	0,283	0,433
S-LR TNF- α	0,894	0,409	2,445	2,445	1,098	0,029
S-LR IFN- γ	0,444	0,176	1,559	1,559	1,104	0,012
S-LR IL-1 α	-0,118	0,205	0,889	0,889	0,595	0,566
S-LR IL-10	0,445	0,214	1,560	1,560	1,025	0,038
S-LR PGE2	-0,001	0,003	0,999	0,999	0,993	0,634
Sabit	-15,940	4,742	0,000			0,001

Genel tahmin yüzdesi= %95, Omnibus Test (Chi-square= 103,099, p<0,0001); p-değeri anlamlılık düzeyinden küçükse, H₀ hipotezi reddedilir. Hosmerand Lemeshow Test (Chi-square= 5,016, p=0,756), Nagelkerke R²=0,870. FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, LRS: Lökosit redüksiyon süresi, S-LR: Lökosit redüksiyon sonrası elde edilen plazma, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-1 α : İnterlökin-1Alfa, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2, SE: Standard error, OR: Odds ratio, CI: Confidence Interval, B: Beta coefficient

Tablo 7: Üç bağımsız değişkenin FNHTR durumu (bağımlı değişken) üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi

Değişkenler	B	SE	OR	95% CI		P
S-LR TNF- α	0,719	0,324	2,053	1,087	3,876	0,027
S-LR IFN- γ	0,417	0,138	1,517	1,158	1,988	0,002
S-LR IL-10	0,379	0,160	1,461	1,068	1,998	0,018
Sabit	-16,158	4,205	0,000			<0,001

Genel tahmin yüzdesi= %94, Omnibus Test (Chi-square= 101,032, $p<0,0001$); p -değeri anlamlılık düzeyinden küçükse, H_0 hipotezi reddedilir. Hosmerand Lemeshow Test (Chi-square=19,546, $p<0,012$), Nagelkerke $R^2=0,860$. FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, S-LR: Lökosit redüksiyon sonrası elde edilen plazma, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-10: İnterlökin-10. SE: Standard error, OR: Odds ratio, CI: Confidence Interval, B: Beta coefficient

Tablo 8: Korelasyon Matrisi

	Constant	A:	B:	C:
Constant	1,000	-0,736	-0,427	-0,720
A: S-LR TNF- α	-0,736	1,000	-0,139	0,242
B: S-LR IFN- γ	-0,427	-0,139	1,000	0,292
C: S-LR IL-10	-0,720	0,242	0,292	1,000

S-LR plazma düzeyleri baz alınarak FNHTR durumun tahmini için oluşturulan 8 bağımsız değişkenli model, toplamda uygun gözükmekteydi ($p<0,0001$) (**Tablo 6**). Ancak S-LR TNF- α , S-LR IFN- γ ve S-LR IL-10 hariç, FNHTR oluşumuna etkisi olduğu düşünülen diğer tüm bağımsız değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak

anlamsızdı ($p>0.05$). Bu nedenle yeterli etkiye sahip olmayan bağımsız değişkenler (IL-1 β , IL-6, IL-1 α ve PGE2) modelden çıkarıldı. Ayrıca bu çıkarılan parametrelerle istatistiksel olarak etkisi olduğu saptanan bağımsız değişkenler arasında multikolinearite de vardı (**Tablo 4**). Binary regresyon analizi S-LR TNF- α , S-LR IFN- γ ve S-LR IL-10'den oluşan daha basit bir modelle tekrar değerlendirildi (**Tablo 7**). Değerlendirme sonucunda bu 3 bağımsız değişkenin FNHTR durumu üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, $p=0,027$, $p=0,002$ ve $p=0,018$) ve yeni modellemenin 8 bağımsız değişkene sahip modele oldukça yakın tahmin üretebildiği bulundu (sırasıyla, tahmin yüzdesi %95'e karşı %94). Ayrıca Nagelkerke R2 değerinin 0,860 bulunması, bu 3 bağımsız değişkenli modelin FNHTR durumunu oldukça yüksek düzeyde açıklayabildiğini gösterdi. Yine modelde kullanılan 3 bağımsız değişkenin kolinearite göstermediği de tespit edildi (**Tablo 8**). Binary logistik regresyon analizinde saptanan odds ratio (OR) sonuçlarına göre S-LR TNF- α , S-LR IFN- γ ve S-LR IL-10 düzeylerindeki 1 birimlik artışın, FNHTR oluşma olasılığını sırasıyla 2,053, 1,517 ve 1,461 kat arttırdığı tespit edildi (**Tablo 7**).

Bu basit modelden elde edilen B katsayıları ile oluşturulan formül, FNHTR durumu olasılığının tahmininde kullanılabilir. Olasılık değeri 0.5 kesim noktası üzerinde ise olayın gerçekleştiği şeklinde, yani 1 olarak kabul edilir.

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(B_0+B_1*X_1+B_2*X_2+B_3*X_3)}}$$

S-TR plazma düzeyleri baz alınarak bağımlı değişken olarak seçilen FNHTR durumu üzerine ES-DS, S-TR plazma IL1- β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-10 ve PGE2'den oluşan 8 adet bağımsız değişkenin etkisini belirlemek için kullanılan Binary regresyon analiz verileri **Tablo 9**'de yer almaktadır.

FNHTR durumun tahmini için oluşturulan 8 bağımsız değişkenli model, toplamda uygun gözükmekteydi ($p<0.0001$) (**Tablo 9**). Ancak ES-DS, S-TR TNF- α , S-TR IFN- γ ve S-TR IL-10 hariç FNHTR oluşumuna etkisi olduğu düşünülen diğer tüm bağımsız değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Bu nedenle

yeterli etkiye sahip olmayan bağımsız değişkenler (S-TR IL-1 β , S-TR IL-6, S-TR IL-1 α ve S-TR PGE2) modelden çıkarıldı. Ayrıca ES-DS ve TNF- α değerleriyle modelde etkisi olduğu saptanan bağımsız değişkenler arasında multikolinearite olduğundan, ES-DS ve TNF- α de modelden çıkarıldı (**Tablo 5**). Binary regresyon analizi S-TR IFN- γ ve S-TR IL-10'den oluşan daha basit bir modelle tekrar değerlendirildi (**Tablo 10**). Değerlendirme sonucunda bu iki bağımsız değişkenin (S-TR IFN- γ ve S-TR IL-10) FNHTR durumu üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, p<0,0001 ve p=0,014). İki bağımsız değişkenli yeni modellemenin 8 bağımsız değişkene sahip modelle oldukça yakın tahmin üretebildiği bulundu (sırasıyla, tahmin yüzdesi %95'e karşı %91). Ayrıca Nagelkerke R2 değerinin 0,816 bulunması, bu iki bağımsız değişkenli modelin FNHTR durumunu oldukça yüksek düzeyde açıklayabildiğini gösterdi. Ayrıca modelde kullanılan iki bağımsız değişkenin kolinearite göstermediği tespit edildi (**Tablo 11**). Binary logistik regresyon analizinde saptanan odds ratio (OR) sonuçlarına göre, S-TR IFN- γ ve S-TR IL-10 düzeylerindeki 1 birimlik artışın, FNHTR oluşma olasılığını sırasıyla 1,528 ve 1,306 kat arttırdığı tespit edildi (**Tablo 10**).

Bu iki bağımsız değişkenli basit modelden elde edilen B katsayıları ile oluşturulan formül, FNHTR durumu olasılığının tahmininde kullanılabilir. Olasılık değeri 0.5 kesim noktası üzerinde ise olayın gerçekleştiği şeklinde, yani 1 olarak kabul edilir.

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(B_0 + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2)}}$$

Tablo 9: S-TR plazma kullanılarak ölçülen sekiz bağımsız değişkenin FNHTR durumu üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi

Değişkenler	B	SE	OR	95% CI		P
ES-DS	-0,590	0,282	0,554	0,319	0,963	0,036
S-TR IL-1β	1,026	0,613	2,791	0,840	9,277	0,094
S-TR IL-6	0,111	0,615	1,117	0,335	3,732	0,857

S-TR TNF- α	-1,071	0,497	0,343	0,129	0,908	0,031
S-TR IFN- γ	0,630	0,213	1,878	1,238	2,850	0,003
S-TR IL-1 α	-0,421	0,336	0,656	0,340	1,267	0,209
S-TR IL-10	0,559	0,242	1,749	1,089	2,808	0,021
S-TR PGE2	-0,007	0,005	0,993	0,983	1,003	0,172
Sabit	-2,140	3,239	0,118			0,509

Genel tahmin yüzdesi= %95, Omnibus Test (Chi-square= 113,975, p<0,0001); p-değeri anlamlılık düzeyinden küçükse, H₀ hipotezi reddedilir. Hosmerand Lemeshow Test (Chi-square= 0,682, p=1,000), Nagelkerke R²=0,919. FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, ES-DS: Eritrosit süspansiyonu depolama süresi, S-TR: Transfüzyon sonrası torba kanına ait sitratlı plazma, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-1 α : İnterlökin-1Alfa, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2, OR: Odds ratio, CI: Confidence Interval, B: Beta katsayısı

Tablo 10: S-TR plazma düzeyleri baz alınarak iki bağımsız değişkenin FNHTR durumu (bağımlı değişken) üzerine etkisini belirlemek için yapılan Binary regresyon analizi

Değişkenler	B	SE	OR	95% CI	P	
S-TR IFN- γ	0,424	0,109	1,528	1,234	1,893	0,0001
S-TR IL-10	0,267	0,109	1,306	1,055	1,616	0,0140
Sabit	-8,449	1,951	0,000			0,0001

Genel tahmin yüzdesi= %91, Omnibus Test (Chi-square= 92,518, p<0,0001); p-değeri anlamlılık düzeyinden küçükse, H₀ hipotezi reddedilir. Hosmerand Lemeshow Test (Chi-square=1,896, p=0,984), Nagelkerke R²=0,816. FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, S-TR: Transfüzyon sonrası torba

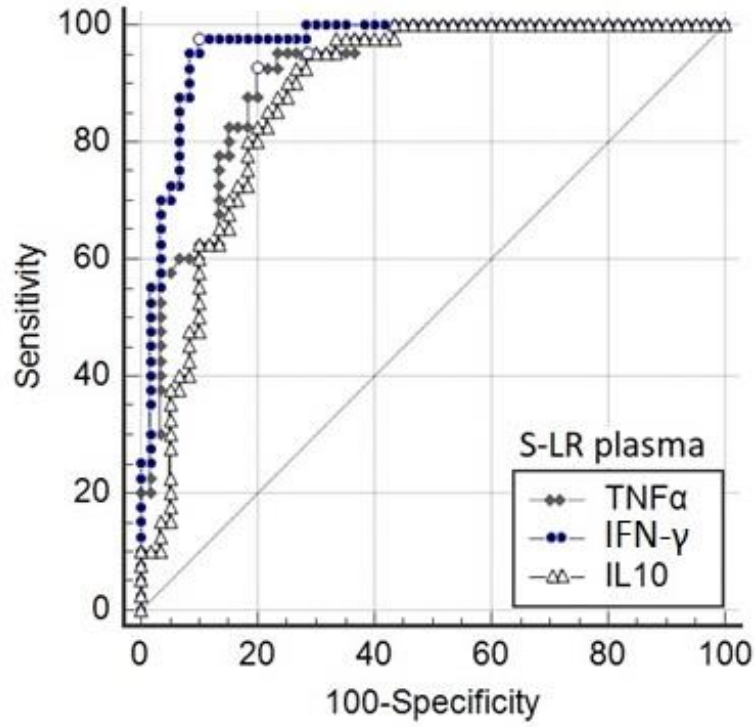
kanına ait sitratlı plazma, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-10: İnterlökin-10, OR: Odds ratio, CI: Confidence Interval, B: Beta katsayısı

Tablo 11: Korelasyon Matriks

	Constant	A:	B:
Constant	1,000	-0,683	-0,757
A: S-TR IFN- γ	-0,683	1,000	0,084
B: S-TR IL-10	-0,757	0,084	1,000

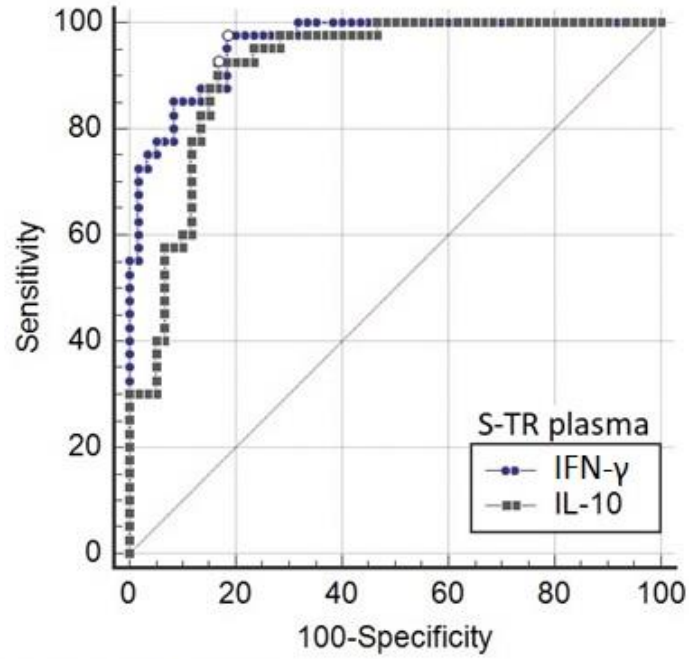
S-LR plazma düzeyleri baz alınarak S-LR plazma TNF- α , S-LR plazma IFN- γ ve S-LR plazma IL-10 testlerinin FNHTR durumunun belirlenmesindeki tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Analiz sonucunda S-LR plazma TNF- α testinin en iyi eşik değerinde (>8,49 pg/ml); sensitivitesi %92,5, spesifitesi %80,0 ve AUC (Eğri altında kalan alan) değeri 0,914 olarak saptandı ($p<0,0001$) (**Şekil 16**). S-LR plazma IFN- γ testinin en iyi eşik değerinde (>11,08 pg/ml); sensitivitesi %97,5, spesifitesi %90,0 ve AUC 0,963 olarak saptandı ($p<0,0001$). S-LR plazma IL-10 testinin en iyi eşik değerinde (>9,64 pg/ml); sensitivitesi %95,0, spesifitesi %71,67 ve AUC 0,880 olarak saptandı ($p<0,0001$).

S-TR plazma düzeyleri baz alınarak S-TR plazma IFN- γ ve S-TR plazma IL-10 testlerinin FNHTR durumunun belirlenmesindeki tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Analiz sonucunda S-TR plazma IFN- γ testinin en iyi eşik değerinde (>8,6 pg/ml); sensitivitesi %97,5, spesifitesi %81,67 ve AUC değeri 0,959 olarak saptandı ($p<0,0001$) (**Şekil 17**). S-TR plazma IL-10 testinin en iyi eşik değerinde (>11,19 pg/ml); sensitivitesi %92,5, spesifitesi %83,3 ve AUC 0,913 olarak saptandı ($p<0,0001$).



Variable	Criterion	Sensitivity	Specificity	AUC	SE	95% CI	P (Area: 0,5)
TNF- α	>8,49	92,5	80,0	0,914	0,0272	0,841 to 0,961	<0,0001
IFN- γ	>11,08	97,5	90,0	0,963	0,0175	0,905 to 0,990	<0,0001
IL-10	>9,64	95,0	71,67	0,880	0,0339	0,800 to 0,936	<0,0001

Şekil 16: S-LR plazma TNF- α , IFN- γ ve IL-10 testlerinin FNHTR oluşumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. S-LR plazma TNF- α , IFN- γ ve IL-10 testlerinin performansının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (AUC >0,70).



FNHTR Positive = 40, Negative = 60

Variable	Criterion	Sensitivity	Specificity	AUC	SE	95% CI	P (Area: 0,5)
IFN- γ	>8.6	97,5	81,67	0,959	0,0163	0,900 to 0,989	<0,0001
IL-10	>11.19	92,5	83,3	0,913	0,0281	0,840 to 0,960	<0,0001

Şekil 17: S-TR plazma IFN- γ ve IL-10 testlerinin FNHTR oluşumunun belirlenmesindeki tanısal değeri için yapılan ROC analiz sonuçları. S-TR plazma IFN- γ ve IL-10 testlerinin performansının oldukça yüksek olduğu görülmektedir (AUC >0,70).

LRS değerlerine göre gruplar kıyaslandığında, LRS>150 grubunun S-LR plazma IL-1 β , IFN- γ ve IL-10 düzeylerinin LRS \leq 150 grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı [sırasıyla, 3,79(0,29-9,45)'e karşı 2,82(0,74-17,09) pg/ml p=0,0060; 13,15 \pm 6,03'e karşı 10,47 \pm 5,81 pg/ml p=0,0287; 12,18 \pm 4,89'e karşı 9,60 \pm 4,16 pg/ml p=0,0056]. Tam aksine olacak şekilde LRS>150 grubunun PGE2 düzeyi LRS \leq 150 grubundan istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı [(227(87-676) pg/ml'e karşı 312(110-1255) p=0,0062] (**Tablo 12**).

Tablo 12: LRS \leq 150 ve LRS>150 dakika olan tüm katılımcıların FNHTR durumu, sitokin ve PGE2 düzeylerinin karşılaştırılması			
	LRS \leq 150 dk	LRS > 150 dk	p değeri
	Grubu	Grubu	
n,	60	40	-
FNHTR, n(%)	20(%33)	20(%50)	^c 0,096
S-LR IL-1β, pg/ml	2,82(0,74-17,09)	3,79(0,29-9,45)	^a 0.0060
S-LR IL-6, pg/ml	3,14 \pm 1,18	3,54 \pm 1,69	^b 0.1640
S-LR TNF-α, pg/ml	8,68 \pm 3,07	8,38 \pm 2,68	^b 0.6172
S-LR IFN-γ, pg/ml	10,47 \pm 5,81	13,15 \pm 6,03	^b 0.0287
S-LR IL-1α, pg/ml	5,81 \pm 3,04	6,15 \pm 2,40	^b 0.5503
S-LR IL-10, pg/mL	9,60 \pm 4,16	12,18 \pm 4,89	^b 0.0056
S-LR PGE2, pg/mL	312(110-1255)	227(87-676)	^a 0.0062

a Mann-Whitney U test, **b** Unpaired t test, **c** Pearson Chi Square. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ 'tir. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma ve non-parametrik veriler ortanca (min-max) olarak değerlendirildi. Kontrol grubu: FNHTR gözlenmeyen grup, FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, LRS: Lökosit redüksiyon süresi, S-LR: Lökosit redüksiyon sonrası segmentten alınan sitratlı plazma, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-1 α : İnterlökin-1Alfa, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2.

LRS \leq 150 dakika olanların FNHTR riski %33, LRS>150 dakika olanların FNHTR riski %50 ve rölatif risk (RR) 0,666 olarak saptandı. Diğer bir ifade ile LRS değeri uzun olan hastaların LRS kısa olsaydı, %33,3'ünde FNHTR gözlenmeyecekti.

ES-DS değerlerine göre gruplar kıyaslandığında, ES-DS >8 grubunun S-TR plazma IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve IL-10 düzeylerinin ES-DS ≤ 8 grubundan istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı [sırasıyla, 2,53(1,12-6,24)'e karşı 1,64(0,43-9,90)

pg/ml $p<0.0001$; $5,08\pm 2,19$ 'e karşı $3,09\pm 1,63$ pg/ml $p<0.0001$; $20,48\pm 16,16$ 'e karşı $8,74\pm 5,60$ pg/ml $p<0.0001$; $14,00(5,06-88,32)$ 'e karşı $9,38(2,09-43,77)$ pg/ml $p=0.0035$] (Tablo 13).

Tablo 13: ES-DS ≤ 8 ve ES-DS >8 gün olan tüm katılımcıların FNHTR durumu, sitokin ve PGE2 düzeylerinin karşılaştırılması			
	ES-DS ≤ 8 gün	ES-DS > 8 gün	p değeri
	Grubu	Grubu	
n,	66	34	-
FNHTR, n(%)	23(%35)	17(%50)	^c 0,143
S-TR IL-1β, pg/ml	1,64(0,43-9,90)	2,53(1,12-6,24)	^a $<0,0001$
S-TR IL-6, pg/ml	$3,09\pm 1,63$	$5,08\pm 2,19$	^b $<0,0001$
S-TR TNF-α, pg/ml	$6,03\pm 1,62$	$6,80\pm 2,77$	^b 0,0847
S-TR IFN-γ, pg/ml	$8,74\pm 5,60$	$20,48\pm 16,16$	^b $<0,0001$
S-TR IL-1α, pg/ml	$5,65\pm 2,94$	$6,78\pm 3,46$	^b 0,0894
S-TR IL-10, pg/mL	$9,38(2,09-43,77)$	$14,00(5,06-88,32)$	^a 0,0035
S-TR PGE2, pg/mL	256(82-825)	247(81-1023)	^a 0,7544

a Mann-Whitney U test, b Unpaired t test, c Pearson Chi Square. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ 'tir. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma ve non-parametrik veriler ortanca (min-max) olarak değerlendirildi. Kontrol grubu: FNHTR gözlenmeyen grup, ES-DS: Eritrosit süspansiyonu depolama süresi, FNHTR: Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu, S-TR: Transfüzyon sonrası torba kanına ait sitratlı plazma, IL-1 β : İnterlökin-1Beta, IL-6: İnterlökin-6, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa, IFN- γ : İnterferon-gama, IL-1 α : İnterlökin-1 Alfa, IL-10: İnterlökin-10, PGE2: Prostaglandin E2.

ES-DS ≤ 8 gün olanların FNHTR riski %35, ES-DS >8 gün olanların FNHTR riski %50 ve rölatif risk (RR) 0,70 olarak saptandı. Diğer bir ifade ile ES-DS uzun olan grubun, ES-DS değeri kısa olsaydı, %30'unda FNHTR gözlenmeyecekti.

Bu nedenle FNHTR'de görülen ateş reaksiyonu, LRS ve ES-DS bağlı olarak IFN- γ ve IL-10 düzeyleriyle ilişkilidir. Bu iki biyobelirteç FNHTR'nin öngörülmesinde prediktif belirteçler olarak kullanılabilir. Ayrıca TNF- α 'nın LRS ile de bağıntılı olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Günümüzde özellikle trafik kazaları, omurga ve kalça ameliyatları, açık kalp ameliyatları, organ nakilleri ameliyatlarının tedavisinde kan transfüzyonu yaygınca kullanılmaya devam etmektedir. FNHTR ise transfüzyon sırasında ve transfüzyon bittikten 2 saat sonrasına kadar, alıcıda başka bir nedenle açıklanamayan 1°C ve daha fazla vücut ısısı artışı olarak tanımlanan bir transfüzyon reaksiyonudur. Filtrasyonla lökositlerin uzaklaştırılmasıyla birlikte, ES ve TS gibi kan bileşenlerinin transfüzyonunda gözlenen bu transfüzyon reaksiyonunda önemli bir düşüş yaşanmıştır (64). FNHTR tedavisi için günümüzde ateş düşürücü ve sedatif madde kullanılması önerilmektedir. Ancak transfüzyon reaksiyonlarında ateş reaksiyonu halen çözülebilmemiş değildir ve kan transfüzyonu yapılan hastaların yaklaşık %1-6'inde bu problem yaşanmaya devam etmektedir (39,65,66). Bu problem gecikmiş teşhise, yanlış tedaviye ve büyük bir ekonomik yüke neden olmaktadır. Biz de bu sorunu giderebilmek için çalışmamızda FNHTR ile LRS ve ES-DS arasındaki ilişkiyi tartışıyoruz. Ayrıca sitokinler ve PGE2 testleriyle bu ilişkiyi inceleyerek bu tartışmaya açıklık getirmeye çalıştık.

FNHTR'nin patofizyolojisi temelde immün ve immün olmayan yolları içermektedir (65). Wang ve Heddle yaptığı çalışmalarda, FNHTR oluşumunu immün ve immün olmayan yollarla açıklamıştır. İmmün yolağın, transfüze edilen hastalarda üretilen insan lökosit antijenine (HLA) karşı antikorlarla ilişkili olduğunu ve immün olmayan yolağın ise depolama sırasında kan bileşenlerinden salınan sitokinlerle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (65,67). Ponte ve Federowicz ise lökosit filtrasyonun hasta başı uygulaması yerine depolamadan önce yapılmasının, FNHTR'unun görülmesini

azaltacağı, yani LRS ve ES-DS'nin çok önemli olduğu söylenmiştir (68,69). Bizim de yaptığımız çalışmada, yukarıdakilerin çalışmasına uyumlu olarak FNHTR oluşumunu sitokinlerin yer aldığını saptadık. Ayrıca yürüttüğümüz çalışmada LRS ve ES-DS'nin, FNHTR'unun prediktif belirteçleri olarak IFN- γ ve IL-10 düzeyleriyle ilişkili olduğunu bulduk. Oysa Hinojosa ve arkadaşının yaptığı çalışma da lökoredüksiyon filtrasyonu sonrası kabul edilebilir kalıntı WBC sayıları bulmuş ve bu da saklama süresinin lökoredüksiyonun etkinliğinde önemli bir değişiklik oluşturmadığını bildirmiştir (70). Bu bulgu, bu çalışma sonuçları ile bizim çalışma sonuçları arasında bir tezatlık olduğunu akla getirebilir. Ancak Hinojosa ve arkadaşlarının çalışma sonuçları lökosit rezidüleri ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda ise pirojen özelliğe sahip sitokin ve PGE2 düzeyleriyle ilişkili sonuçlardır. Dolayısıyla LRS'ye bağlı olarak lökosit sayılarında farklılık olmasa da lökositlerin aracılık ettiği FNHTR oluşumuna neden olan sitokin sentezinde değişiklik gözlenebilir. Shanwell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışma sonuçlarıyla tamamen farklıydı. Şöyle ki, bu çalışmada filtrelenmiş birimlerdeki IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF alfa konsantrasyonlarında çalışma süresi boyunca artma gözlenmemiştir (71). Bu bulgular bizim saptadığımız IL-6'da artışla ve depolama süresi ile lökoredüksiyonun etkinliği arasındaki bulgularımızla çelişmektedir. Muhtemelen bu durum örnek grubu farklılığından ve periferik bağışıklık sisteminin duyarlılığındaki bireysel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (72). Çünkü bilinmektedir ki biyolojik varyasyonlar, klinikte farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada residü sitokinler üzerinden FNHTR oluşumunu açıklamaya yönelik bir çalışma yaptık ve bu çalışma sonuçlarımızı açıkladık.

Bu çalışmada, FNHTR ve kontrol gruplarının S-TR plazma IL-1 β düzeyleri hem Ö-LR IL-1 β düzeylerinden, hem de S-LR plazma IL-1 β düzeylerinden daha düşük saptanması, ES transfüzyonu alanlarda ateş reaksiyonunun izlenmesinde veya tahmininde IL-1 β 'nin uygun olmadığını göstermektedir. Bu bulgunun muhtemel sebebi, IL-1 β 'nin zayıf stabilite göstermesine bağlandı. Çünkü IL-1 β 'nin başlangıçta LRS'ye bağlı olarak artış eğilimi gösterirken ES-DS uzadıkça IL-1 β düzeylerinde anlamlı derecede azalış gösterdi. Bu da IL-1 β stabilitesinin zayıf olduğu ve çabuk metabolize edildiği konusunu akla getirmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-1 β 'nin

stabilitesinin kısa olduğu dolaşımdan dakikalar veya saatler içinde temizlendiğinin bulunması bu yukarıdaki bulgularımıza paralel sonuçlardır (73,74).

FNHTR grubunun S-TR plazma IL-6 düzeylerinin hem Ö-LR, hem de S-LR plazma düzeylerinden daha yüksek bulunması yanı sıra FNHTR grubunda S-LR ve S-TR plazma IL-6 düzeylerindeki artış bir arada değerlendirildiğinde; LRS'den ziyade ES-DS'nin IL-6 düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu ve bu ilişkinin ateş reaksiyonuna bağımlı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla ES transfüzyonu alanlarda ateş reaksiyonunun değerlendirilmesinde IL-6'nın daha stabil olması nedeniyle uygun olabileceğini düşündürdü. Kaldı ki literatürde proinflamatuvar sitokinler arasından IL-6'nın stabilitesinin daha iyi olduğunun saptanması, maksimum 42 günlük depolama süresi olan kan bileşenlerinin uzun dönem takiplerinde IL-6'nın kullanılabilenini akla getirmiştir (75–77). Burada saptanan IL-6 düzeylerindeki artış, saklama koşullarına veya enerji ve besin kısıtlılığı nedeniyle gözlenen ES bileşenindeki eritrosit hemolizine bağlanmıştır. Çünkü depolama sürecinde ES bileşeninde belli oranda hemoliz beklenir ve bu hemoliz aynı zamanda sitokin artışının da kaynağı olduğu saptanmıştır (78). Dolayısıyla bu durum FNHTR'nin nedenlerinden biri olabilir.

Kontrole göre FNHTR grubunun S-LR plazma TNF- α düzeylerinde artış yanı sıra FNHTR grubunda Ö-LR ve S-TR'ye kıyasla S-LR plazma TNF- α düzeylerindeki artışa karşılık kontrol grubunda bazal plazma TNF- α düzeylerinin S-LR ve S-TR aşamalarında tedricen azalma göstermesi, TNF- α biyobelirtecinin LRS ile ilişkili olarak FNHTR'nda gözlenen ateş reaksiyonunun değerlendirilmesinde önemli olabileceğini gösterdi. Dolayısıyla kan bileşenlerinin hazırlanması aşamasında kısa bir süre olan LRS önemini göstermek açısından da bu bulgu önemliydi. Tüm bu olumlu çıktıların aksine TNF- α 'nın katabolizmasının hızlı, yarılanma ömrünün ve stabilitesinin kısa olması, maksimum 42 gün olan ES-DS boyunca kan bileşenlerinin uzun dönem takibinde uygun olmadığını göstermektedir. Mijatovic ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNF- α 'nın kısa ömürlü olduğunun rapor edilmesi ve yarı ömrünün makrofajların aktivasyon durumundan bağımsız olarak yaklaşık 45 dakika olduğunun bildirilmesi yukarıdaki yargımızı destekler mahiyettedir (79). Ayrıca daha önceki bir çalışmada TNF- α 'nın yarı ömrünün, CD3 ve/veya CD28 aktivasyonuna bağlı olarak birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişebileceğinin saptanması ve

çalışma sonuçlarımız bir arada değerlendirildiğinde, LRS boyunca (maksimum 6 saat) TNF- α düzeylerinin kolayca izlenebileceğini akla getirdi (80). Ayrıca gecikmiş LR'ye bağlı olarak lökosit kaynaklı sitokin/pirojen üretimindeki artışın ateş reaksiyonuna neden olacağı düşünüldüğünden, FNHTR'nin tahmini veya takibinde TNF- α 'nın iyi bir seçenek olabileceğini gösterdi. Burada bahsedilen sitokin/pirojen artışları transfüzyon nedenli eksojen kaynaklı moleküllerdir.

Bu çalışmada FNHTR grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IFN- γ düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek ve FNHTR grubunda bazale göre S-LR ve S-TR aşamalarında IFN- γ düzeylerinde tedrici artış gözlenmesi, IFN- γ 'yı hem LRS hem de ES-DS ile ilişkili olarak ateş reaksiyonunun tahmini ve takibinde kritik bir biyobelirteç olabileceğini gösterdi. Ancak FNHTR gözlenen hastalara verilen ES'lerin bazal IFN- γ düzeylerinin kontrole göre daha yüksek bulunması, LRS ve ES-DS'inden bağımsız üçüncü bir faktörün daha sitokin artışını tetiklemiş olabileceğini akla getirdi. Bu bulgunun, donörlerin immünolojik hassasiyetine veya biyolojik varyasyonlarıyla açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Muhtemelen kan alımı sırasında veya hemen sonrasında bireysel immünolojik hassasiyete bağlı olarak üretilen sitokin miktarları farklı olabilmektedir. Büyük olasılıkla bu sitokin farkının asıl kaynağını, kanın *invivo* şartlardan *invitro* ortama çıkar çıkmaz çevresel uyarıcılara bağlı olarak kan içindeki immün hücrelerin tetiklenmesi oluşturmaktadır. Çünkü bağışıklık hücreleri damar alanından çıkarıldığında sitokin üretip üretmemeleri, doku hasarı gibi kanın alınma şartlarına, sonrasında sıcak soğuk veya yabancı maddelere maruz kaldıkları koşullara ve toksik kimyasal veya bakteriyel lipopolisakkarit benzeri herhangi bir aktive edici sinyalle karşılaşp karşılaşmadıkları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (81–83). Ayrıca sigara, cinsiyet ve yaşın sitokin üretiminin uyarılmasında bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır (83). Ancak yürüttüğümüz çalışmada yaş ve cinsiyet açısından grupların homojen olması (farklı olmaması), sitokin açısından saptadığımız farklılıkların, bu faktörlerin etkisinden bağımsız kılmaktadır. Donörlerden kan alındığında, bağışıklık hücreleri ve eritrositler nispeten bir süre canlı ve stabil kalır. Bu süreyi uzatmak amacıyla tam kan torbalarına ACD, CPD veya SAG-M ek solüsyonlar konmaktadır (84–86). Ancak *invitro* şartlar, kişiden kişiye değişebilen düzeyde monosit ve T hücreleri sitokin sentezi için uyarıcı olabilmektedir (83,87–89). Bu da transfüzyonda

kullanılan ES bileşenlerinde sitokin düzeylerinin neden farklı olabileceğini açıklamaktadır.

Çalışmamızda FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeylerinin, kontrole göre yüksek bulunması yanı sıra FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeylerinin bazal plazma düzeylerinden daha yüksek saptanması ve kontrol grubunda bazale göre S-LR ve S-TR IL-10 düzeylerinde azalma gözlenmesi; IL-10'u LRS veya ES-DS ile ilişkili ateş reaksiyonunun habercisi olabileceğini akla getirdi. Bu bulgumuz, literatürdeki inflamasyonun düzenlenmesinde önemli olan IL-10'un +4 derecede TNF- α ve IL-1 β 'ya kıyasla stabilitesinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalarla desteklenmektedir. Dolayısıyla IL-10'un ES bileşenlerinin uzun süreli izlemesinde kullanışlı olabileceğini düşündürdü (73,90–92). Ancak S-LR ve S-TR plazma düzeyleri arasında önemli bir fark saptanmaması, iki aşama arasındaki ayırım için kullanışlı olmadığını göstermektedir.

Çalışmada, FNHTR grubunun bazal plazma PGE2 düzeylerinin S-TR plazma düzeylerinden daha yüksek bulunması ve kontrol grubunda ise bazal ve S-LR'ye kıyasla S-TR plazma PGE2 düzeylerinde azalış saptanması; FNHTR'li hastalarda LRS veya ES-DS ile ilişkili ateş reaksiyonunun değerlendirilmesinde PGE2'in uygun bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir. Bunun muhtemel sebebi stabilite açısından IL-6, IFN- γ ve IL-10 kadar güvenilir olmamasına bağlanabilir. PGE 2'nin ortamın pH değişikliklerine oksidasyona ve hidrolize daha duyarlı olması yanı sıra insan plazmasında yaklaşık 9 dakika yarılanma ömrüne sahip olduğunun saptanması bu yargımızı desteklemektedir (93,94).

S-TR plazma düzeyleri baz alınarak S-TR plazma IFN- γ ve S-TR plazma IL-10 testlerinin ROC analiz sonuçları ve regresyon analizinde ortaya çıkan veriler IFN- γ ve IL-10 testleri üzerine yoğunlaşmaktadır. FNHTR'nin prediktif olarak ön görülebilmesi için bu iki testin birlikte kullanılmasının daha etkin olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bu iki testin sensitivite ve spesifite toplamı >170 değerini sağladığı için, FNHTR'yi öngörmede kullanılabilecekleri tespit edildi (95).

Bu çalışmada LRS değerleri nispeten daha uzun olanlarda S-LR plazma IL-1 β , IFN- γ ve IL-10 düzeylerinin daha yüksek ve tam aksine PGE2 düzeyi ise daha düşük olduğunun saptanması; LRS uzadıkça ES içindeki sitokin düzeylerinin yükselebileceğini göstermektedir. Bu sitokin yüksekliği özellikle S-LR plazma IL-1 β ,

IFN- γ ve IL-10 düzeyleriyle anlaşılabilirliği saptandı. Bu bulguların tam aksine LRS uzadıkça S-LR plazma PGE2 düzeylerinde saptanan anlamlı azalışın muhtemel nedeni molekülün stabilitesi veya katabolizmasına bağlandı. Kaldı ki, Watzer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bazı hastalarda PGE2 uyarımının çok kısa sürebildiği ve hızlı metabolize olduğunun bulunması bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (96). Yakın bir zamanda yapılan diğer bir çalışma ise lökosit kökenli sitokinlerin zamanla artış gösterebileceğinin belirtilmesi sonuçlarımızla aynı doğrultuda bulguları (97,98).

ES-DS değerleri göz önüne alarak yaptığımız analizde, ES-DS değeri uzun olanlarda S-TR plazma IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve IL-10 düzeylerinin daha yüksek saptanması, Karsten ve arkadaşlarının lökositler ve trombositlerin bulaşması engellendikten sonra RBC hemolizatlarında birçok sitokin, plazma ortalama konsantrasyonlarına kıyasla yaklaşık 12 kat artış olabileceğini ve eritrositlerin sitokinlerin dinamik rezervuarı olduğunu bildirmeleri ile açıklanabilir (78). Kanın sıvı akışkan kısmını temsil eden plazma, hücrel faaliyetlerin yürütüldüğü ortam olması dışında, birçok besin ve sinyal molekülünün giriş ve çıkışının olduğu yerdir (99). Plazma numunelerinin stabilizasyonunu sağlamak için kullanılan antikoagülanlar, sıcaklık, saklama süresi, hücrelerin lize olması veya trombosit aktivasyonu gibi faktörler, sitokinlerin ve diğer moleküllerin plazmaya salınmasına neden olabilmektedir (100). Bu durum, transfüzyonu yapılan bileşene bağlı olumsuz etkilerin görülmesine neden olmaktadır. Özellikle lökositlerin ve trombositlerin, inflamatuvar süreçleri başlatmak veya engellemek için birçok sitokin ve büyüme faktörleri saldığı bilinmektedir (101–103). Ancak halen eritrositlerin önemli sitokin kaynağı olabileceklerine dair yeterli kanıtlar sunulmamıştır. Oysa bilindiğinin aksine oksijen taşıma görevleri dışında eritrositlerin, içinde ve üzerinde Duffy antijen gibi birçok pro-inflamatuvar sitokin ve migrasyon inhibitör faktör (MIF) bulundurduğu ve bu nedenle farklı görevleri olduğu unutulmamalıdır (104–107). Dolayısıyla tüm bu bilgiler, ES-DS değeri uzadıkça ortaya çıkan hemolize bağlı sitokin artışlarının neden FNHTR'a yol açtığına cevap teşkil etmektedir. Kaldı ki, bu çalışmada yapılan RR analizinde kısa olanlara kıyasla LRS ve ES-DS'si uzun olanlarda sırasıyla, %33,3 ve %30'unda daha fazla FNHTR görülmesi bunun kanıtlarındandı.

ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

Mali kısıtlılık nedeniyle daha fazla kontrol grubu toplanmasına rağmen, kontrol grubu randomize olarak 60 hasta ile sınırlandırılmıştır.

Karşılaştırmalarda Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma aşamalarında donörlerin sitratlı torbalarından alınan kan örnekleri ve diversiyon torbasından alınan EDTA'lı kan örnekleri kullanılmıştır. Kit üreticileri, sitokin ölçümlerinde daha uzun stabilitesi nedeniyle EDTA'lı örneklerin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da EDTA'lı tüp tercih edilmiştir. Ancak 10 adet sitratlı örnek ile sonuçların korale olduğu teyit edilmiştir. Kit insörtlerinde EDTA'lı tüplerin kullanılması söylenmesine rağmen, torbalarda EDTA kullanılmadığından, dilüe sitratlı örneklerde çalışılmak durumunda kalmıştır.

Donörlerin bağıştan önce tok gelmeleri istendiğinden, testler standart 10-12 saatlik açlık kanında çalışılmamıştır.

FNHTR hasta grubu ve kontrol grubu, farklı kliniklerde yatan hastalar tarafından oluşturulduğundan çalışma tek bir hastalık profili üzerinde yapılamamıştır. Hastaların immünolojik durumları incelenememiştir.

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış olsa da farklı biyolojik, farmakolojik ve metabolik etkiler olabilir.

SONUÇLAR

1. FNHTR grubunun LRS ve ES-DS'nin daha uzun olduğu tespit edildi.
2. FNHTR grubunun S-LR plazma IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin ve S-TR plazma IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek bulundu. FNHTR grubunun S-LR plazma TNF- α düzeyleri kontrole kıyasla daha yüksekti. FNHTR grubunda Ö-LR düzeylerine kıyasla S-LR plazma TNF- α düzeyleri artış gösterirken S-TR plazma düzeyleri ise önemli derecede düşüş gösterdi.
3. FNHTR grubunun Ö-LR, S-LR ve S-TR plazma IFN- γ düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. FNHTR grubunda Ö-LR'ye göre S-LR ve S-TR aşamalarında IFN- γ düzeylerinde tedrici artış gözlemlendi.

4. FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. FNHTR grubunun S-LR ve S-TR plazma IL-10 düzeyleri Ö-LR plazma düzeylerinden daha yüksekti.

5. ROC analizinde S-LR'de TNF- α ve IFN- γ testlerinde, S-TR'de ise IL-10 ve IFN- γ testlerinin sensitivite ve spesifite toplamı >170 ve $AUC>0,90$ olarak bulundu. Binary regresyon analizine göre S-LR plazma TNF-a, IFN- γ ve IL-10 değişkenleri ile S-TR plazma IFN- γ ve IL-10 değişkenlerinin FNHTR durumu üzerine etkili oldukları saptandı.

Sonuç olarak, FNHTR'de görülen ateş reaksiyonu, LRS ve ES-DS'ye bağlı olarak IFN- γ ve IL-10 düzeyleriyle ilişkilidir. Bu iki biyobelirteç FNHTR'nin öngörülmesinde prediktif belirteçler olarak kullanılabilir. Ayrıca TNF- α 'nın LRS ile de bağıntılı olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Front Biosci* [Internet]. 2004 [cited 2024 Jun 7];9:1433–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14977558/>
2. Leon LR. Invited review: cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Jun 7];92(6):2648–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015385/>
3. Chang CC, Lee TC, Su MJ, Lin HC, Cheng FY, Chen YT, et al. Transfusion-associated adverse reactions (TAARs) and cytokine accumulations in the stored blood components: the impact of prestorage versus poststorage leukoreduction. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jun 7];9(4):4385. Available from: [/pmc/articles/PMC5796981/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011111/)
4. Lin JS, Tzeng CH, Hao TC, Hu HY, Ho YT, Lyou JY, et al. Cytokine release in febrile non-haemolytic red cell transfusion reactions. *Vox Sang* [Internet]. 2002 Apr [cited 2024 Jun 7];82(3):156–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952991/>
5. Muylle L. The role of cytokines in blood transfusion reactions. *Blood Rev* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jun 7];9(2):77–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7580393/>
6. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* [Internet]. 2004 Jan [cited 2024 Jun 7];44(1):25–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692963/>
7. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* [Internet]. 2004 Jan [cited 2024 Jun 7];44(1):16–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692962/>
8. Weisbach V, Wanke C, Zingsem J, Zimmermann R, Eckstein R. Cytokine Generation in Whole Blood, Leukocyte-Depleted and Temporarily Warmed Red Blood Cell Concentrates. *Vox Sang* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2024 Jun 7];76(2):100–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000031028>
9. Cherkas OA, Kobeza PA, Marchenko DG. Basic Principles Of The Structure And Organization Of Connective Tissue. *Morphologia* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 7];17(1):77–85. Available from: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.1.77-85>
10. Topal G, Şahin İ, Çalışkan E, Kiliçel Ö. Kan Transfüzyonu ve Reaksiyonları İle İlgili Sağlık Çalışanlarının Bilgi Düzeylerinin Araştırılması. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg* [Internet]. 2019 Jan 31 [cited 2024 Jun 7];9(1):1–5. Available from: <https://dergipark.org.tr/pub/duzcesbed/issue/42911/461050>
11. Karaca A, Sağdur L, Kınık K. Türkiye’de Kan Temini ve Türk Kızılay: Dün-Bugün-Yarın. *Türkiye Klin Infect Dis - Spec Top* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 7];14(4):14–9. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-turkiyede-kan-temini-ve-turk-kizilay-dun-bugun-yarin-96723.html>
12. Esen M. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu Yapılan Hastaların Epidemiyolojik İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi*; 2011.
13. Güzel U. Dünya’da ve Türkiye’de Transfüzyon Tarihçesi. *Damla* [Internet]. 2004;5(62):4–6. Available from: <https://kmttd.org.tr/damla/62.pdf>
14. Denis J baptiste. A letter concerning a new way of curing sundry diseases by transfusion of blood, written to Monsieur de Montmor, Councillor to the French King, and Master of Requests. *Philos Trans R Soc London* [Internet]. 1667 Sep 23 [cited 2024 Jun 7];2(27):489–

504. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstl.1666.0069>
15. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century–part 2. *Transfus Med* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2024 Jun 7];22(6):372–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3148.2012.01189.x>
 16. Landsteiner K. On Agglutination Phenomena of Normal Human Blood. *Wien Klin Wochenschr.* 1901;14:1132–4.
 17. Heddle N, Klama L, Griffith L, Roberts R, Shukla G, Kelton J. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* [Internet]. 1993 [cited 2024 May 31];33(10):794–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8236418/>
 18. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* [Internet]. 1999 Jul 3 [cited 2024 May 31];319(7201):16–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10390452/>
 19. Küçüktaş P, Şahin İ, Çalışkan E, Kılınçel Ö. Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi'nde Kan Ve Kan Bileşenlerinin Kliniklere Göre Kullanımlarının Değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilim Derg* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 7];5(1):25–8. Available from: <http://dergipark.gov.tr/kusbed>
 20. Ertuğrul Örüç N, Yenicesu İ. TR0802.15-01/001 Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. 2016. p. 259 *Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Transfüzyon Komplikasyonları.*
 21. Ertuğrul Örüç N, Yenicesu İ. TR0802.15-01/001 Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. 2016. p. 27–55 *Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Kan Bağış Süreci.*
 22. Çavuşoğlu H, Güneş NB, Pars H. Kan Ürünleri ve Güvenli Kan Transfüzyonu. *Türkiye Klin Hemşirelik Bilim Derg* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jun 8];7(1):49–57. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-kan-urunleri-ve-guvenli-kan-transfuzyonu-70421.html>
 23. Heper Y, Uluhan R, Pelit NB. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. 2023. p. 143–6 *XXVI.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Temel Kurs Kitabı, Transfüzyon Süreci.* Available from: <https://www.kan.org.tr/images/yayinlar-pdf/26-temel-kurs-kitabi-2023.pdf>
 24. Ertuğrul Örüç N, Yenicesu İ. TR0802.15-01/001 Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. 2016. p. 254 *Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi.* Available from: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/KAN VE KAN BILESEN.pdf>
 25. Heper Y, Uluhan R, Pelit NB. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. 2023. p. 147–52 *XXVI.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Temel Kurs Kitabı, Özel Transfüzyon Uygulamaları.* Available from: <https://www.kan.org.tr/images/yayinlar-pdf/26-temel-kurs-kitabi-2023.pdf>
 26. Heper Y, Uluhan R, Pelit NB. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. 2023. p. 49–70 *XXVI.Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Temel Kurs Kitabı, Kan Bileşenleri.* Available from: <https://www.kan.org.tr/images/yayinlar-pdf/26-temel-kurs-kitabi-2023.pdf>
 27. Güler V, Armağan E. Kan ve Kan Ürünleri. *Türk Tabipleri Birliği, Sürekli Tıp Eğitimi Derg* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 8];12(10):373–6. Available from: https://www.google.com/search?q=Kan+ve+kan+ürünleri+güler+armağan&sca_esv=9b23b06c2ff3b9a3&sca_upv=1&sxsrf=ADLYWILOBXyOgimZ_0IV-D3o3twBLX6qIw%3A1717827220805&ei=IPZjZt7hMPC-

xc8P6OmukAE&udm=&ved=0ahUKEwje-5-
RrcuGAXVwX_EDHei0CxIQ4dUDCBA&uact=5&oq=Kan+ve+kan

28. Goforth CW, Tranberg JW, Boyer P, Silvestri PJ. Fresh Whole Blood Transfusion: Military and Civilian Implications. *Crit Care Nurse* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Jun 8];36(3):50–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252101/>
29. Fasano R, Luban NLC. Blood component therapy. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2008 Apr [cited 2024 Jun 8];55(2):421–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18381094/>
30. Er Kurt MA, Özhan O. Eritrosit Süspansiyonları ve Transfüzyon Endikasyonları. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilim Derg* [Internet]. 2007 [cited 2024 Jun 8];3(36):50–3. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-eritrosit-suspansiyonlari-ve-transfuzyon-endikasyonlari-49190.html>
31. Höbel A. Acil serviste kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastaların özellikleri ve maliyetlerini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi [Internet]. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*; 2015 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://gcris.pau.edu.tr/handle/11499/526>
32. Sarı İ, Altuntaş F. Transfüzyon İlkeleri ve Erken Komplikasyonlar. In 2007. p. 64–76.
33. Vatanser S, Barışık V, Ömer Z, Can H. Trombosit Süspansiyonlarının Kullanımı. *Smyrna Tıp Derg*. 2012;4:48–53.
34. Duguid J, O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, Murphy M, Thomas D, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2024 Jun 8];126(1):11–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x>
35. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Jun 8];113(6):922–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972790/>
36. Solaz NN. Hemoglobinopatilerde Kan Bankası Desteği. In: *TALASEMİ VE HEMOGLOBİNOPATİLER* [Internet]. p. 109–20. Available from: <https://studylibtr.com/doc/1031504/hemoglobinopatilerde-kan-bankasi-destegi>
37. Pektaş G, Çetin D. Transfüzyon İlişkili İstenmeyen Reaksiyonların 7 Yıllık Retrospektif Analizi: Tek Merkez Deneyimi. *Abant Med J* [Internet]. 2021 Apr 30 [cited 2024 May 31];10(1):47–54. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/abantmedj/issue/61253/777348>
38. Vengelen-Tyler V. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. In: *Technical Manual*. 12th ed. American Association of Blood Banks; 1996. p. 558–9.
39. Heper Y, Uluhan R, Pelit NB. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. 2023. p. 153–5 XXVI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Temel Kurs Kitabı, Transfüzyon Reaksiyonları. Available from: <https://www.kan.org.tr/images/yayinlar-pdf/26-temel-kurs-kitabi-2023.pdf>
40. Fda, Cber. Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2021. 2021 [cited 2024 Jun 11]; Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/Transfusio>
n
41. Ertuğrul Örüç N, Yenicesu İ, Çetin T. TR0802.15-01/001 Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. 2020. p. 176–7 Kanın Uygun Klinik Kullanımı Rehberi. Available from: <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/81808784.pdf>
42. Roback, John D., Grossman, Brenda J., Harris, Teresa, Hillyer CD. *Technical manual* [Internet]. 17th ed. Roback J, editor. American Association of Blood Banks. AABB press;

- 2011 [cited 2024 May 22]. Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282271687137920>
43. Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jun 21];8(4):253–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9620641/>
 44. Yi-June L, Cheing-Meei L, Man-Ying W, Wei-Kuei C. Interleukin 1 β -secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients. *Cytokine* [Internet]. 1999 [cited 2024 Jun 21];11(8):626–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10433811/>
 45. Çayakar A. Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa ? *Türkiye Klin İç Hast Derg* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 21];3(2):67–76. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-nedir-bu-tumor-nekrozis-faktor-alfa-83157.html>
 46. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2011 May 1;1813(5):878–88.
 47. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2004 May [cited 2024 Jun 21];63(2):263–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/metabolic-role-of-il6-produced-during-exercise-is-il6-an-exercise-factor/3C9E4C3CA9EF277E512CEC440D312DAD>
 48. Iyer SS, Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. *Crit Rev Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jun 21];32(1):23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410706/>
 49. Meagher C, Sharif S, Hussain S, Cameron MJ, Arreaza GA, Delovitch TL. Cytokines and chemokines in the pathogenesis of murine type 1 diabetes. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 21];520:133–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12613577/>
 50. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1989 [cited 2024 Jun 21];7:145–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2523712/>
 51. Perussia B. Lymphokine-activated killer cells, natural killer cells and cytokines. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 1991 [cited 2024 Jun 21];3(1):49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2054113/>
 52. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Jun 21];15:749–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143706/>
 53. Berenbaum F. Proinflammatory cytokines, prostaglandins, and the chondrocyte: mechanisms of intracellular activation. *Jt Bone Spine*. 2000 Dec 1;67(6):561–4.
 54. Sugimoto Y, Narumiya S, Ichikawa A. Distribution and function of prostanoid receptors: studies from knockout mice. *Prog Lipid Res*. 2000 Jul 1;39(4):289–314.
 55. Takayama K, García-Cardena G, Sukhova GK, Comander J, Gimbrone MA, Libby P. Prostaglandin E2 Suppresses Chemokine Production in Human Macrophages through the EP4 Receptor. *J Biol Chem*. 2002 Nov 15;277(46):44147–54.
 56. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003 Jun 15;110(5–6):255–8.
 57. Murakami M, Kudo I. Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway. *Prog Lipid Res*. 2004 Jan 1;43(1):3–35.
 58. Leslie CC. Regulation of the specific release of arachidonic acid by cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 2004 Apr 1;70(4):373–6.

59. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: The role of PGE2 synthases. *Clin Immunol*. 2006 Jun 1;119(3):229–40.
60. Faraggi D, Reiser B. Estimation of the area under the ROC curve. *Stat Med [Internet]*. 2002 Oct 30 [cited 2024 Jun 12];21(20):3093–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12369084/>
61. Obuchowski NA, Lieber ML, Wians FH. ROC curves in clinical chemistry: uses, misuses, and possible solutions. *Clin Chem [Internet]*. 2004 Jul [cited 2024 Jun 12];50(7):1118–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142978/>
62. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. 5th ed. Boston: Houghton Mifflin ; Boston; 2003.
63. Chan YH. Biostatistics 104: Correlational Analysis. *Singapore Med J*. 2003;44(12):614–9.
64. Rajesh K, Harsh S, Amarjit K. Effects of Prestorage Leukoreduction on the Rate of Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions to Red Blood Cells in a Tertiary Care Hospital. *Ann Med Health Sci Res [Internet]*. 2015 [cited 2024 Jun 21];5(3):185. Available from: </pmc/articles/PMC4455008/>
65. Wang H, Ren D, Sun H, Liu J. Research progress on febrile non-hemolytic transfusion reaction: a narrative review. *Ann Transl Med [Internet]*. 2022 Dec [cited 2024 Jun 21];10(24):1401–1401. Available from: </pmc/articles/PMC9843350/>
66. Zhao S, Cheng X, Hu J, Xiang G. Clinical assessment of preventing febrile nonhemolytic transfusion reaction by leukocyte-depleted blood transfusion. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi [Internet]*. 2002 [cited 2024 Jun 21];10(6):568–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/12513724>
67. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol [Internet]*. 1999 [cited 2024 Jun 21];6(6):420–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10546797/>
68. Da Ponte A, Bidoli E, Talamini R, Steffan A, Abbruzzese L, Tassan Toffola R, et al. Pre-storage leucocyte depletion and transfusion reaction rates in cancer patients. *Transfus Med [Internet]*. 2005 Feb [cited 2024 Jun 21];15(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713127/>
69. Federowicz I, Barrett BB, Andersen JW, Urashima M, Popovsky MA, Anderson KC. Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion [Internet]*. 1996 [cited 2024 Jun 21];36(1):21–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607149/>
70. Hinojosa R, Bryant BJ. WBC reduction filtration efficacy performed at varying time intervals post-collection. *Transfusion [Internet]*. 2011 Dec [cited 2024 Jun 21];51(12 Pt 2):2758–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150686/>
71. Shanwell A, Kristiansson M, Remberger M, Ringdén O. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion [Internet]*. 1997 [cited 2024 Jun 21];37(7):678–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9225929/>
72. Hodes GE, Pfau ML, Leboeuf M, Golden SA, Christoffel DJ, Bregman D, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2014 Nov 11 [cited 2024 Jun 25];111(45):16136–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331895/>
73. Hazuda DJ, Lee JC, Young PR. The kinetics of interleukin 1 secretion from activated monocytes. Differences between interleukin 1 α and interleukin 1 β . *J Biol Chem [Internet]*. 1988 Jun 15 [cited 2024 Jun 17];263(17):8473–9. Available from: <http://www.jbc.org/article/S0021925818685023/fulltext>

74. Hadadi E, Zhang B, Baidzajevs K, Yusof N, Puan KJ, Ong SM, et al. Differential IL-1 β secretion by monocyte subsets is regulated by Hsp27 through modulating mRNA stability. *Sci Reports* 2016 61 [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2024 Jun 17];6(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep39035>
75. Kuribayashi T. Elimination half-lives of interleukin-6 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 synthesized in response to inflammatory stimulation in rats. *Lab Anim Res* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Jun 17];34(2):80–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29937915/>
76. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation* [Internet]. 2000 Apr 18 [cited 2024 Jun 17];101(15):1767–72. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.101.15.1767>
77. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jun 17];8(15):2004433. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202004433>
78. Karsten E, Breen E, Herbert BR. Red blood cells are dynamic reservoirs of cytokines. *Sci Reports* 2018 81 [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2024 Jun 12];8(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-21387-w>
79. Mijatovic T, Houzet L, Defrance P, Droogmans L, Huez G, Kruys V. Tumor necrosis factor-alpha mRNA remains unstable and hypoadenylated upon stimulation of macrophages by lipopolysaccharides. *Eur J Biochem* [Internet]. 2000 [cited 2024 Jun 12];267(19):6004–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10998061/>
80. Lindsten T, June CH, Ledbetter JA, Stella G, Thompson CB. Regulation of lymphokine messenger RNA stability by a surface-mediated T cell activation pathway. *Science* [Internet]. 1989 [cited 2024 Jun 12];244(4902):339–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2540528/>
81. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Jun 12];138(6):903–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19793840/>
82. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan P V. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*. 2021 Oct 1;91:153712.
83. Rodas L, Martínez S, Riera-Sampol A, Moir HJ, Tauler P. Blood Cell In Vitro Cytokine Production in Response to Lipopolysaccharide Stimulation in a Healthy Population: Effects of Age, Sex, and Smoking. *Cells* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jun 12];11(1):103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35011664/>
84. Sparrow RL. Red blood cell storage and transfusion-related immunomodulation. *Blood Transfus* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 17];8(Suppl 3):s26. Available from: </pmc/articles/PMC2897195/>
85. Vandromme MJ, McGwin G, Weinberg JA. Blood transfusion in the critically ill: does storage age matter? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 17];17(1):35. Available from: </pmc/articles/PMC2733299/>
86. Mishler JM, Darley JH, Cederholm-Williams S, Wright G. Whole blood storage in citrate and phosphate solutions containing half-strength trisodium citrate: cellular and biochemical studies. *J Pathol* [Internet]. 1978 [cited 2024 Jun 17];124(3):125–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/722376/>
87. Albers R, Antoine JM, Bourdet-Sicard R, Calder PC, Gleeson M, Lesourd B, et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *Br J Nutr* [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Jun 12];94(3):452–81. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176618/>

88. Damsgaard CT, Lauritzen L, Calder PC, Kjær TMR, Frøkiær H. Whole-blood culture is a valid low-cost method to measure monocytic cytokines - a comparison of cytokine production in cultures of human whole-blood, mononuclear cells and monocytes. *J Immunol Methods* [Internet]. 2009 Jan 30 [cited 2024 Jun 12];340(2):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19000693/>
89. Gon Y, Hashimoto S, Hayashi S, Koura T, Matsumoto K, Horie T. Lower serum concentrations of cytokines in elderly patients with pneumonia and the impaired production of cytokines by peripheral blood monocytes in the elderly. *Clin Exp Immunol*. 1996;106(1):120–6.
90. Flick DA, Gifford GE. Pharmacokinetics of Murine Tumor Necrosis Factor. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 1986 [cited 2024 Jun 17];8(1):89–97. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08923978609031087>
91. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase I Study of Recombinant Tumor Necrosis Factor in Cancer Patients1. *CANCER Res* [Internet]. 1987 [cited 2024 Jun 17];47:2986–9. Available from: <http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/47/11/2986/2426983/cr0470112986.pdf>
92. Huhn RD, Radwanski E, Gallo J, Affrime MB, Sabo R, Gonyo G, et al. Pharmacodynamics of subcutaneous recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1997 Aug [cited 2024 Jun 17];62(2):171–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9284853/>
93. Raisz LG. Physiologic and pathologic roles of prostaglandins and other eicosanoids in bone metabolism. *J Nutr* [Internet]. 1995 [cited 2024 Jun 12];125(7 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602387/>
94. Bygdeman M. Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jun 12];17(5):707–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12972009/>
95. Wians FH. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? *Lab Med* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2024 Jun 12];40(2):105–13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1309/LM4O4L0HHUTWWUDD>
96. Watzer B, Zehbe R, Halstenberg S, James Kirkpatrick C, Brochhausen C. Stability of prostaglandin E(2) (PGE (2)) embedded in poly-D,L: -lactide-co-glycolide microspheres: a pre-conditioning approach for tissue engineering applications. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 Jun 17];20(6):1357–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160024/>
97. Harvanová G, Duranková S, Bernasovská J. The role of cytokines and chemokines in the inflammatory response. *Alergol Pol - Polish J Allergol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 17];10(3):210–9. Available from: <https://doi.org/10.5114/pja.2023.131708>
98. Le KTT, Chu X, Jaeger M, Plantinga JA, Matzaraki V, Withoff S, et al. Leukocyte-released mediators in response to both bacterial and fungal infections trigger ifn pathways, independent of il-1 and tnf- α , in endothelial cells. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 17];10(OCT):2508. Available from: <https://pmc/articles/PMC6824321/>
99. Vassilakopoulos T, Katsaounou P, Karatza MH, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Dec 15 [cited 2024 Jun 12];166(12 Pt 1):1572–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406849/>
100. Zhou X, Fragala MS, McElhaney JE, Kuchel GA. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Jun 12];13(5):541–7. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20657280/>

101. Cheung PFY, Wong CK, Lam CWK. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J Immunol* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2024 Jun 12];180(8):5625–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390747/>
102. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2024 Jun 12];20(10):2082–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203046/>
103. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 Jun 12];15(8):914–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633658/>
104. Karsten E, Hill CJ, Herbert BR. Red blood cells: The primary reservoir of macrophage migration inhibitory factor in whole blood. *Cytokine* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Jun 12];102:34–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275011/>
105. Fredriksson K, Lundahl J, Palmberg L, Romberger DJ, Liu XD, Rennard SI, et al. Red blood cells stimulate human lung fibroblasts to secrete interleukin-8. *Inflammation* [Internet]. 2003 Apr [cited 2024 Jun 12];27(2):71–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12797546/>
106. Neote K, Darbonne W, Ogez J, Honk R, Schallt TJ. Identification of a Promiscuous Inflammatory Peptide Receptor on the Surface of Red Blood Cells*. *J Biol Chem*. 1993;268(17):12247–9.
107. Fukuma N, Akimitsu N, Hamamoto H, Kusuhara H, Sugiyama Y, Sekimizu K. A role of the Duffy antigen for the maintenance of plasma chemokine concentrations. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2003 Mar 28 [cited 2024 Jun 12];303(1):137–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12646177/>

EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Form-3.1: Kan Bileşenleri Nakli için Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği.

KAN BİLEŞENLERİ NAKLİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU*

Hasta Adı-Soyadı:

Dosya Numarası:

KONUSU HAKKINDA BİLGİLENDİRİLMEK İSTEMİYORUM**

Doktorum/hastanın doktoru..... bana /hastama kan bileşeni nakli yapılmasının hastalıkta anlamlı düzelmeye ya da olumlu değişiklik yapabileceğini bildirdi.

Kan bileşenleri (ek olarak lökositten arındırılmış, ışınlanmış, yıkanmış şekilde):

- Tam Kan,
- Eritrosit konsantresi,
- Taze donmuş plazma,
- Trombosit konsantresi ya da kriyopresipitat olabilir.

Bu nakil işleminin sağlayabileceği yarar ve riskler ile alternatif tedaviler açıklandı.

Kan bileşenlerinin yasal ve bilimsel kurallara göre hazırlanıp test edilmesine rağmen;

- bana/hastama öngörülemeyen çeşitli immünolojik, alerjik, mikrobik, fiziksel ya da kimyasal nakil reaksiyonlarına neden olabileceğini,
- bu reaksiyonların genellikle hafif veya orta derecede seyretmesine rağmen nadiren yaşamı tehdit edecek düzeyde ağır seyredebileceğini,
- bu reaksiyonların başarılı tedavi girişimlerine rağmen ölümcül de olabileceğini,
- hatta bu durumun kendi kanım verildiğinde bile gerçekleşebileceğini öğrendim.

En güncel yöntemlerle test edilse bile nadiren kan ve kan bileşenleri nakli ile bazı virüslerin (AIDS, hepatit B, hepatit C gibi hepatit virüsleri) bulaşabileceğini ve buna bağlı olarak aylar ya da yıllar sonra enfeksiyon gelişebilme olasılığı olduğunu biliyorum.

Kan bileşenleri nakli ile ilgili soru sorma fırsatım oldu.

Vermiş olduğum bu "Bilgilendirilmiş Onam" hastaneden taburcu olana dek geçerlidir.***

Kendime/hastama kan ve kan bileşenleri nakli konusunda bilgilendirildim,
yazılanları / anlatılanları anladım.

ONAYLIYORUM

ONAYLAMİYORUM

Tarih: / /

Hasta/hasta yakını. adı soyadı:

İmza:

Şahit: Hemşire/doktor adı soyadı:

İmza:

Doktor adı soyadı:

İmza:

AÇIKLAMALAR:

(*) Hasta 18 yaşın üstünde ve bilinci yerinde ise bu formu kendi onaylamalıdır. Aksi durumda onay hastanın birinci derece yakını tarafından yapılmalıdır (Anne, baba, kardeş, eş, çocuk).

(**) Hastanın bilgilenecek istemediği durumlarda kendi el yazısı ile "bilgilenecek istemiyorum" ibaresini bu formun altına yazarak imzalaması gereklidir.

(***) Hastanın/ hasta yakınının istediği zaman kan bileşeni nakli için olan onayını iptal etme hakkı vardır. Böyle bir durumda hastanın yeni bir onam formunu imzalaması gereklidir.



EK 2. Transfüzyon İzlem Formu

KAN VE KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU TAKİP FORMU				
DOKÜMAN KODU: T.M.F.S. 96	BAŞLAMA TARİHİ: KASIM 2020	REVİZYON NO: 03	REVİZYON TARİHİ: KASIM 2022	ŞİFTE 1
Kan Merkezi Tarafından Doldurulacaktır.		Kan İzlek Tarihi:		Kan Merkezi Tarafından Doldurulacaktır.
Hastanın Adı Soyadı :	D.Tar :	C :	Hastanın Adı Soyadı :	Kan İzlek Tarihi :
Hasta No :	Kan Grubu :	Donör Kan Grubu :	Hasta No :	Kan Grubu :
Klinik / Pol :	Donör Kan Grubu :		Transfüzyona Başlanan Tarih ve Saat:	
Jelcross Sonucu :	Majör :	Minör :	Kan Merkezi Onay Tarih ve Saat :	
Seroloji	Hbs-Ag	VDRL	Anti-HIV	Anti-HCV
Komponent Miktar :	Yapılan İşlem :			
Komponent Türü :	Kan Merkezi Görevlisi :			
Kan No :	Taahhüt Personel :			
Kan Son. Kul. Tarihi :				
TRANSFÜZYON KARARI VEREN DOKTOR TARAFINDAN DOLDURULACAK				
Transfüzyon Öncesi Htc. Değeri :				
Transfüzyon Sonrası Htc. Değeri :				
Planlanan Veriliş Süresi :				
<input type="checkbox"/> Hasta / hasta yakını transfüzyon ve komplikasyonları hakkında bilgilendirildi.				
<input type="checkbox"/> Hasta / hasta yakını onamı alındı				
TRANSFÜZYONU BAŞLATAcak SAĞLIK PERSONELİ TARAFINDAN DOLDURULACAK				
Hasta Bay Kontrol:				
<input type="checkbox"/> Alımın adını ve hasta yatış protokolünün kan üzerindeki ve bu formdaki bilgilerle aynı olduğunu kontrol ettim.		Hastanın On Tanısı		
<input type="checkbox"/> Bu formdaki kan numarası ve komponent adı, torbanın üzerindeki ile aynıdır.		Transfüzyon Endikasyonu <input type="checkbox"/> Akut Kanama <input type="checkbox"/> Anemi <input type="checkbox"/> Diğer		
<input type="checkbox"/> Donör ve alımın kan grupları uygundur.		Kararı Veren Doktor :		
<input type="checkbox"/> Bu ürünün son kullanma tarihi geçmemiştir		Transf Başlatan		
<input type="checkbox"/> CROSS-MATCH Uygun		Başlangıç Tarih-Saat :		
<input type="checkbox"/> CROSS-MATCH Raporu Var		Teslim Alan :		
<input type="checkbox"/> Bronül no / bölge		TRANSFÜZYON REAKSİYONU GÖRÜLDÜĞÜNDE:		
Transfüzyon Reaksiyonu Şüphesi Var() Yok()		<input type="checkbox"/> Transfüzyonu DERHAL DÜZÖR.		
Formun Doldurulduğu Tarih ve Saat:		<input type="checkbox"/> Hastaya yeni bir IV set ile izlenerek Solüsyon ver.		
Transfüze Edilen Miktar: Tamamı () Kısmi (Yaklaşık.....)		<input type="checkbox"/> Doktora Haber ver.		
Transfüzyonu Başlatan 1. Sağlık Personeli :		<input type="checkbox"/> Hasta ve Torba üzerindeki bilgileri karşılaştı.		
İmza :		<input type="checkbox"/> Yetim kalımlı torbaya kan merkezine gönder. Güvenlik Raporlama Sistemi Formu ile Kalite Yönetim Birim'ne durumu bildir.		
Transfüzyonu Başlatan 2. Sağlık Personeli :		<input type="checkbox"/> Kanu Tipi ve hemogram ölçümleri kan al. Kan merkezine gönder.		
İmza :		<input type="checkbox"/> Kan Merkezi doktora haber		
İmza :		Transfüzyon Reaksiyonu Değeri:		
		Açıklama:		
TRANSFÜZYON PLANI : Transfüzyon öncesi her hastanın kilosu, yaşı, altta yatan hastalığı, ko-morbiditesi değerlendirilerek ideal transfüzyon hızı ve süresi hekim tarafından belirlenmelidir.				

Önce / Sonra	Önce / Sonra	Saat	Ateş(C)	Nabız (dk)	Solunum (dk)	Kan Basıncı (mmHg)	Satürasyon (%)	Ağrı Skoru	Hemşire
ÖNCE									
SİRASINDA	15 dk.								
SİRASINDA	45 dk.								
SİRASINDA	1 s. 15 dk.								
SİRASINDA	1 s. 45dk.								
SİRASINDA	2 s. 15dk.								
SİRASINDA	2 s. 45dk.								
SİRASINDA	3 s. 15dk.								
SONRA	Hemen								
SONRA	30 dk.								
SONRA	60 dk.								

EK 4. Tez Çalışma Tasarımının STROBE Kılavuzuna Göre Uygunluğu

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	i-xv
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	1-2
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	2
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	17-18
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	18
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	18-21
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	21-24
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	24-27
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	21/26- 27/79
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	28
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	21-23
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed	27-28

		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	21/23/
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	28-29
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	23-24
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	28-73

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	47-68
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	24-26
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	79-80
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	78-79
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	73-79
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	73/77
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	18

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.