TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARININ FİLTRE EDİLİP EDİLMEMESİNİN AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Bilge CEYDİLEK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Önder ARSLAN

ANKARA

2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARININ FİLTRE EDİLİP EDİLMEMESİNİN AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Dr. Bilge CEYDİLEK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Önder ARSLAN

Bu tez Türk Hematoloji Derneği tarafından 29 Nisan 2006 tarih ve 06-A nolu karar ile desteklenmiştir.

ANKARA

2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Kısım:.....
Dosya No:.....**Sayı:**.....
Konu:.....
.....

Ankara
/ /

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Kalp Cerrahisinde Kullanılan Eritrosit Süspansiyonlarının Filtre Edilip Edilmemesinin Ameliyat Sonrası Komplikasyonlara Etkisi" başlıklı, Dr.Bilge Ceydilek'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 23 / 03 / 2009

Prof.Dr.Necati ÖRMECİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Önder ARSLAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Doç.Dr.Mutlu ARAT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Çalışmamız süresince önüme çıkan tüm zorlukları aşmamı sağlayan, her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Önder Arslan'a,

Tez çalışmamın yürüyebilmesi için her türlü kolaylığı gösteren ve istatistiklerimi yapmama yardımcı olan, tezim için son derece özverili davranan değerli hocam Doç. Dr. Rüçhan Akar'a,

Meslek hayatımın ilk günlerinden itibaren yoluma ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Muhit Özcan'a,

Bundan sekiz yıl önce, hayatımın ilk bilimsel çalışmasını yapmama yardımcı olan çok değerli abim Doç. Dr. Mutlu Arat'a,

Eğitim hayatıma katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeci olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Kalp merkezinin özverili elemanlarından perfüzyonist Emre Özsoylu'ya ve hemşire Fulya Atak'a,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi çalışanlarına,

Tezimi destekleyen Türk Hematoloji Derneği'ne,

ve son olarak her zaman yanımda olan çok sevgili arkadaşlarım ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Bilge CEYDİLEK

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Önsöz ii
İçindekiler iii
Simgeler ve kısaltmalar dizini iv
Şekiller dizini v
Tablolar dizini vi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kalp Cerrahisi ve Transfüzyon 3
2.2. Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon 4
2.2.1. TRIM Etkisinin Fizyopatolojisi 10
2.3. Lökositi Azaltılmış Eritrosit Süspansiyonu 13
3. HASTALAR VE YÖNTEM 16
3.1. Çalışma Tasarımı 16
3.2. Hastalar 17
3.3. Kan Ürünleri 18
3.4. İstatistiksel Değerlendirme 18
4. BULGULAR 19
4.1. Renal komplikasyonlar 21
4.2. Pulmoner komplikasyonlar 22
4..3. Kardiyak komplikasyonlar 22
4.4. Postoperatif enfeksiyonlar 23
4.5. Mortalite ve yoğun bakımda kalış süreleri 24
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ 28
ÖZET 29
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) 30
KAYNAKÇA 31

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-ES	Allojeneik eritrosit süspansiyonu
AF	Atriyal fibrilasyon
BCLA-ES	Buffy-coat lökositi azaltılmış allojeneik eritrosit süspansiyonu
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Cytomegalovirus
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü (human immun deficiency virus)
HLA	Human leukocyte antigen
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner bypass
MI	Miyokard enfarktüsü (myokardial infarction)
MODS	Çoklu organ bozukluğu sendromu (multiorgan dysfunction syndrome)
NYHA	New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Assosiation)
O-ES	Otolog eritrosit süspansiyonu
SÖLAA-ES	Stok öncesi lökositi azaltılmış allojeneik eritrosit süspansiyonu
SSLAA-ES	Stok sonrası lökositi azaltılmış allojeneik eritrosit süspansiyonu
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
TDP	Taze donmuş plazma
TGF-β	Tümör büyüme faktörü-beta (tumor growth factor-beta)
TRIM	Transfüzyonla ilişkili immünmodülasyon (transfüzyon related immunomodulation)
VSD	Ventral septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
2.1	Kardiyak cerrahide, tüm nedenlere bağlı kısa dönem mortalite (postoperatif 3 ay içinde) ve lökosit içeren allojeneik kan transfüzyonu arasındaki ilişkiyi gösteren randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen odds ratio (OR) sonuçları.	9
4.1	Operasyon önceliğine göre gruplarda dağılım.	20
4.2	Preoperatif kreatinin düzeylerine göre gruplarda dağılım.	21
4.3	Preoperatif KOAH GOLD sınıflamasına göre gruplarda dağılım.	22
4.4	Preoperatif ritm statusuna göre grupların dağılımı.	23

TABLOLAR DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
2.1.	TRIM etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar.	6-7
4.1	Olguların demografik özellikleri ve ameliyat öncesi klinik bulguların gruplara göre dağılımı.	19
4.2	Operasyon detayları.	20
4.3	Sonuçlar	24

1. GİRİŞ

Açık kalp cerrahisi, ilgilenilen cerrahi alanın doğrudan kalp ve büyük damar sistemi olması ve kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılması gerekliliği gibi nedenlerle transfüzyon gereksinimi açısından yüksek riskli kompleks bir cerrahidir. Bu yüksek riskli hasta grubunda, optimal bir destek transfüzyon tedavisi ile morbidite ve ölüm oranlarının azaltılmasının mümkün olduğu bilinmektedir. Uzun yıllardır, kan transfüzyonu yapılan hastaların kapsamlı cerrahi müdahale sonrasında Multipl-Organ-Fonksiyon Bozukluğu-Sendromu (MODS) ve ameliyat sonrası enfeksiyon riski altında olduğu öne sürülmektedir. Postoperatif MODS ve enfeksiyonlar önemli mortalite nedenleri arasında yer almaktadır.

Transfüze edilen kandaki lökositlerin, ameliyat sonrası komplikasyonların etyolojisinde ve özellikle kalp cerrahisi sonrası MODS ve enfeksiyon gelişiminde önemli bir faktör olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu komplikasyonların muhtemel bir açıklaması, eritrosit transfüzyonu ile beraber transfüze edilen allojeneik lökositlerin alıcıda immünmodülasyona neden olabilmesidir. Kalp cerrahisi yapılan tüm hastalarda iskemi/reperfüzyon hasarı nedeniyle lokal inflamatuar yanıt gelişmekte ve bu durum lökosit ve trombosit aktivasyonu ve sitokin üretimi sonucu yüksek derecede aktif proinflamatuar yanıta neden olarak enfeksiyonlara, MODS' a ve sonuçta ölüme yol açabilmektedir. Allojeneik lökositlerin transfüzyonu, proinflamatuar sistemlerin fazladan stimülasyonuna neden olabilmektedir. Ancak şu ana kadar ortaya konmuş net bir neden-sonuç ilişkisi bulunmamaktadır.

Günümüzde kan merkezlerinde veya yatak başında çeşitli filtreler kullanılarak, eritrosit süspansiyonlarında lökosit azaltılması işlemi yapılabilmektedir. Lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonları, giderek daha yaygın kullanım alanı bulmasına rağmen hala bazı kullanım alanları tartışmalıdır. Bunlardan biri de postoperatif enfeksiyon riskini düşürmek amaçlı lökosit azaltılmasıdır.

Bu çalışmanın amacı, kalp cerrahisi uygulanan hastalarda kullanılan eritrosit süspansiyonlarında lökosit azaltılması işlemi uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında, postoperatif enfeksiyonlar, çoklu organ yetmezliği, diğer komplikasyonlar ve ölüm oranları açısından anlamlı bir fark olup olmadığını gösterebilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Cerrahisi ve Transfüzyon

Kalp ve büyük damarlardaki cerrahi müdahaleler, doğumsal ve edinsel hastalıkların (koroner arter hastalıkları, kapak hastalıkları, aort anevrizması) tedavisi için düzenlenmiş major girişimsel işlemlerdir. Kalp cerrahisi ve özellikle KPB'ye girilen hastalar, altta yatan birçok nedenden dolayı, perioperatif aşırı kanama için artmış riske sahiptirler. Operasyon sırasında KPB'ın kullanılması ile hemodilüsyon, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve tüketim koagülopatisi ortaya çıkabilmektedir. KBP sırasında kanın yabancı yüzeylerle ve perikard, plevra, toraks gibi endotelle kaplı olmayan dokularla teması sonucu koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Diğer yandan kardiyak operasyonlar sırasında yüksek doz heparinizasyona rağmen trombin oluşumu tamamen engellenememektedir. Kalp cerrahisi uygulanan hastaların %80'den fazlasına kan ürünü transfüzyonu yapılmaktadır.[1] Kan ürünü transfüzyonlarının sağladığı yararlar yanında hasta için birtakım risklerinin de olduğu bilinmektedir. Son 40 yıl içerisinde gelişen teknoloji ve ameliyat teknikleri ile kalp cerrahisi uygulanan hastaların transfüzyon ihtiyacını azaltabilme çabalarına rağmen (ki gelişmiş ülkelerde hasta başına 2 üniteye kadar indirilmiştir) bugün halen ABD'de transfüze edilen kan ürünlerinin yaklaşık %10-20'si kalp cerrahisinde tüketilmektedir.[2]

Yapılan çalışmalarda, kan transfüzyonu ile postoperatif mortalite ve morbidite artışı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Morbiditede değerlendirilen durumlar sistemik enfeksiyon, renal yetmezlik, uzamış ventilasyon, düşük kardiyak indeks, miyokard enfarktüsü ve inmeyi içermektedir.[3] Bunlara bağlı olarak yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede takip süresi ile eritrosit süspansiyonu transfüzyonu arasında da güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Günümüzde transfüzyon yan etkilerinden viral enfeksiyon geçişi artık oldukça düşük düzeylerdedir, ancak daha yeni bir tanımlama olan transfüzyon ilişkili

immunmodülasyonun (TRIM), transfüzyon ile ilişkili olabilecek postoperatif morbidite ve mortaliteden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

2.2. Transfüzyonla İlişkili İmmünmodülasyon (TRIM)

Allojeneik kan transfüzyonu sırasında sadece eritrosit nakli yapılmamaktadır. Aynı zamanda potansiyel immün etkili hücreler ile bu hücrelerden salınan sitokinler de alıcıya nakledilir. Transfüzyon sonrası tüm bu hücresel ve solubl kısımlar konak tarafından yabancı antijen (alloantijen) olarak algılanmaktadır. Dolaşımda bulunan bu alloantijenler konak savunmasında çeşitli immünolojik yanıtlar oluşturabilmektedir. Bu yanıt, literatürde transfüzyon ile ilişkili immünmodülasyon olarak adlandırılmaktadır.[4] Allojeneik kan transfüzyonu yapılanların immün fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler bazı vakalarda yararlıdır, örneğin renal allogreftin ömrünü uzatmada etkilidir ve geçmişte bu amaçla kullanılmıştır. Bununla birlikte diğer klinik bulgular, alıcı immün sistemindeki bu değişikliklerin zararlı olabileceğini göstermektedir. Son zamanlarda üzerinde en çok durulan muhtemel zararlı etkiler kanser nüksü ve postoperatif enfeksiyon sıklığında artıştır.

TRIM ile ilgili ilk bulgular 1973 yılında yayınlanmıştır. Opelz ve ark.ları allojeneik kan transfüzyonu yapılan renal transplant hastalarında, renal allogreft ömründe iyileşmeye dair kanıtlar elde etmişlerdir.[5] Daha sonra hayvan deneylerinde bu bulgu doğrulanmıştır. 1980'lerin başında renal allogreft reaksiyonundan korunmak ve geciktirmek amacıyla alıcılara allojeneik kan transfüzyonu uygulaması oldukça sık yapılmıştır.[6] Hem viral enfeksiyon (HIV, HCV gibi) geçişi artabileceğinden, hem de oldukça etkili yeni immünsüpresif ilaçların kullanılmaya başlanması nedeniyle bu uygulama çok uzun süre kullanılamamıştır. Genel uygulamaya girememiş olsa da, Opelz ve ark.larının daha sonra yaptığı bir çalışmada, renal allogreft alıcılarında immünsüpresif tedavi ile eş zamanlı uygulanan allojeneik kan transfüzyonunun faydalı etkileri yayınlanmıştır.[7] Yine Avrupa ve Kuzey Amerika'da yer alan 14 transplantasyon merkezinden, kadavra vericisi olan 423 renal transplant hastasının alındığı benzer bir çalışmada, hastalar eritrosit süspansiyonu verilenler ve verilmeyenler olarak

ikiye ayrılmıştır. Birinci yılın sonunda renal allogreft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %90, yapılmayanlarda %82 (p=0,02), beş yılın sonunda renal allogreft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %79, yapılmayanlarda %70 (p=0,025) olarak bulunmuştur.[7]

1981 yılında Gantt, renal allogreft alıcılarındaki TRIM etkisinden yola çıkarak farklı bir soru ortaya atmıştır: malignitesi nedeniyle opere edilen hastalarda kanser nüksünün artışı ile TRIM etkisi arasında bir ilişki olabilir mi?[8] Gantt'ın hipotezine göre eğer allojeneik kan transfüzyonu konak immün sistemini baskılayabiliyorsa, malign hücreleri de hedef alabilecek ve böylece TRIM etkisi ile alıcıda tümör büyümesini artırabilecektir. Bu hipotezin doğal bir sonucu olarak, eğer allojeneik kan transfüzyonu ile konak immün sistemi baskılanıyorsa o zaman konak, çeşitli enfeksiyonlar, özellikle de postoperatif bakteriyel enfeksiyonlar için artmış riske sahip olmalıdır.

1980 yılından beri perioperatif allojeneik kan transüzyonu ile kanser nüksü ve/veya postoperatif enfeksiyon riski artışı arasındaki olası ilişkiyi araştıran 150'den fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu gözleme dayalı kohort çalışmalarıdır. Çok az sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Yapılan gözlemsel çalışmalarda, genellikle karşılaştırılan gruplar arasında altta yatan hastalığın şiddeti ve postoperatif enfeksiyonlar için risk oluşturabilecek diğer faktörler açısından eşleştirme yapılamadığından elde edilen veriler hep tartışmalı olmuştur. Bu risk faktörlerine göre istatistiksel düzeltmelerin yapıldığı, allojeneik transfüzyon yapılan ve yapılmayan iki grubun karşılaştırıldığı, üç tane gözlemsel çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birincisi Carson ve ark.larının 1983-1993 yılları arasında, 20 ayrı merkezde, kalça kırığı operasyonu yapılmış, 9598 hastanın alındığı retrospektif kohort çalışmasıdır. Bu çalışmada allojeneik transfüzyon yapılan hastalarda rölatif ciddi postoperatif enfeksiyon (bakteriyemi, pnömoni, derin yara yeri enfeksiyonu, septik artrit/osteomiyelit) riski 1,43 (%95 CI, 1.16-1.78; p=0.001) olarak bulunmuştur.[9] Chang ve ark.larının yaptığı, onbir merkezden 1349 elektif kolorektal cerrahi hastasının alındığı çalışmada da postoperatif yara yeri enfeksiyonu gelişimi açısından allojeneik kan transfüzyonu önemli bir bağımsız değişken olarak bulunmuştur (OR:1.18; %95, 1.05-1.33; p=0.007).[10] Son olarak, Vamvakas ve Carven'in geriye dönük kohort çalışmasına

416 kalp cerrahisi yapılan hasta alınmış, postoperatif enfeksiyon veya pnömoni riski her bir ünite eritrosit veya trombosit süspansiyonu için %6 (p=0,0284) olarak bulunmuştur.[11] TRIM ile ilgili bugüne kadar yapılmış, randomize kontrollü çalışmalar tablo 2.1'de gösterilmiştir.[12]

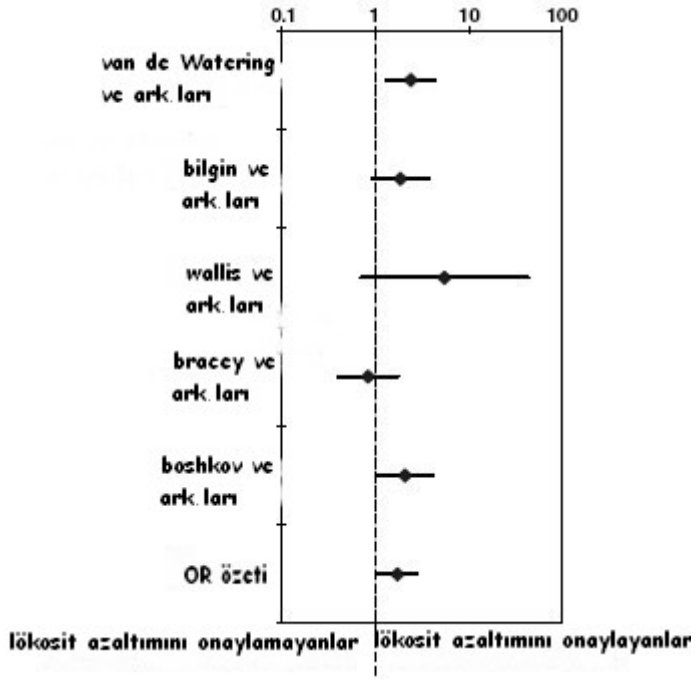
Tablo 2.1 TRIM etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar- Vamvakas EC ve ark. [12]'dan alınmıştır.

Çalışmanın adı	Çalışma grubu	Hasta sayısı	Otolog/lökofiltre kan ürünü kolu	Allojeneik kan ürünü kolu	Sonuçlar
Busch ve ark.ları	Kolorektal kanser rezeksiyonu	470	O-ES	BCLA-ES	Kanser rekürrensi ve postoperatif enfeksiyon riski açısından iki kol arasında fark yok
Heiss ve ark.ları	Kolorektal kanser rezeksiyonu	120	O-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon için yüsek risk saptanırken kanser rekürrensinde fark yok
Pertila ve ark.ları	Kardiyak cerrahi	24	O-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Newman ve ark.ları	Diz protez cerrahisi	70	O-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Farrer ve ark.ları	Abdominal aort anevrizması tamiri	50	O-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Thomas ve ark.ları	Diz protez cerrahisi	231	O-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Wong ve ark.ları	İnfrarenal aortik cerrahi	145	O-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Jensen ve ark.ları	Kolorektal cerrahi	197	SSLAA-ES	Allojeneik tam kan	Postoperatif enfeksiyon için 2. kolda yüksek risk
Jensen ve ark.ları	Kolorektal cerrahi	589	SSLAA-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon için 2.kolda yüksek risk
Tartter ve ark.ları	Gastrointestinal cerrahi	221	SÖLAA-ES	A-ES	Postoperatif enfeksiyon için 2.kolda yüksek risk
Houbiers ve ark.ları	Kolorektal kanser rezeksiyonu	697	SÖLAA-ES	BCLA-ES	Kanserrekürrensi ve postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok

Çalışmanın adı	Çalışma grubu	Hasta sayısı	Otolog/lökofiltre kan ürünü kolu	Allojeneik kan ürünü kolu	Sonuçlar
Nielsen ve ark.ları	Yanık travma hastaları	24	SÖLAA-ES	BCLA-ES	Hastanede mortalite oranlarında fark yok
Van de Watering ve ark.ları	Kardiyak cerrahi	914	SÖLAA-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok, 60 gün sonundaki mortalite için 2.kol daha yüksek riskli
Titlestad ve ark.ları	Kolorektal cerrahi	279	SÖLAA-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Bilgin ve ark.ları	Kardiyak cerrahi	474	SÖLAA-ES	BCLA-ES	Postoperatif enfeksiyon için 2.kolda yüksek risk
Dzik ve ark.ları	hospitalize hastalar	2780	SÖLAA-ES	A-ES	Hastane mortalitesi açışından fark yok
Wallis ve ark.ları	Kardiyak cerrahi	597	SÖLAA-ES	BCLA-ES (204), plazma azaltılmış A-ES (198)	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok
Bracey ve ark.ları	Kardiyak cerrahi	443	SÖLAA-ES	A-ES	Postoperatif enfeksiyon riski ve mortalite açısından fark yok
Boshkov ve ark.ları	Kardiyak cerrahi	562	SÖLAA-ES	A-ES	Postoperatif enfeksiyon riski açısından fark yok, 60 gün sonundaki mortalite için 2.kol daha yüksek riskli
Nathens ve ark.ları	Travma hastaları	268	SÖLAA-ES	A-ES	Postoperatif enfeksiyon riski ve 28 günlük mortalite açısından fark yok

O-ES: otolog eritrosit süspansiyonu, BCLA-ES: buffy coat lökositi azaltılmış allojeneik eritrosit süspansiyonu, SSLAA-ES: stok sonrası lökositi azaltılmış allojeneik eritrosit süspansiyonu, SÖLAA-ES: stok öncesi lökositi azaltılmış allojeneik eritrosit süspansiyonu, A-ES: allojeneik eritrosit süspansiyonu

Van de Watering ve ark.larının allojeneik kan transfüzyonu ve postoperatif enfeksiyon riski arasındaki ilişkiyi gösterebilmek amacıyla yaptıkları çalışmada, primer hedef olmamasına rağmen lökosit içeren allojeneik kan transfüzyonu yapılanlarda mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada 60 gün sonunda, buffy coat allojeneik eritrosit süspansiyonu verilen 306 hastanın 24'ünde (%7,8) ölüm olurken, stok öncesi lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu alan 305 hastanın 11'inde (%3,6) ve stok sonrası lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu verilen 303 hastanın 10'unda (%3,3) ölüm görülmüştür (p=0,001).[13] Bu araştırmacılar, stok öncesi lökofiltrasyon ile lökosit azaltımı sonucu postoperatif mortalite ve çoklu organ yetmezliği azalmaktadır hipoteziyle yeni bir randomize kontrollü çalışma planlamıştır. 1999-2001 yılları arasında, kompleks kardiyak cerrahi uygulanan, 496 hastanın alındığı çalışmada, bir gruba buffy coat eritrosit süspansiyonu, diğer gruba stok öncesi lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası 90 günlük mortalite, ikincil sonlanımları ise hastane mortalite oranı, çoklu organ yetmezliği ve enfeksiyon ile hastanede kalış süresidir. Çalışma sonunda 90 günlük mortalitede istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır, ancak 60 günlük mortalite buffy coat eritrosit süspansiyonu alanlarda iki kat yüksek saptanmıştır (%10,1 ve %5,5) (p=0,05).[14] Boshkov ve ark.larının yaptığı çift kör randomize kontrollü çalışmada, Amerika'daki üç merkezden, elektif kardiyak cerrahi uygulanan 562 hastanın 304'üne stok öncesi lökofiltre eritrosit süspansiyonu, 258'ine standart eritrosit süspansiyonu verilmiş. 60 gün sonunda ilk grupta mortalite oranları daha düşük saptanmıştır (sırasıyla %4,9 ve %9,7) (p=0,029).[15] Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda yapılmış olan, istatistiksel ve klinik çalışma açısından homojen, beş randomize kontrollü çalışmaya bakıldığında postoperatif kısa dönem mortalite ve lökositi azaltılmamış eritrosit süspansiyonu transfüzyonu arasında bir ilişki görülmektedir (şekil 2.1).[12]



Şekil 2.1 Kardiyak cerrahide, tüm nedenlere bağlı kısa dönem mortalite (postoperatif 3 ay içinde) ve lökosit içeren allojeneik kan transfüzyonu arasındaki ilişkiyi gösteren randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen odds ratio (OR) sonuçları.

1990'ların sonunda Kanada ve birkaç batı Avrupa ülkesinde tüm sellüler kan ürünlerine stok öncesi lökofiltrasyon yapılarak evrensel lökofiltrasyon kavramı gündeme getirilmiştir. Yalnız bu dönemde tasarlanmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Gözlemsel sonuçlar da önce/sonra çalışmaları adı altında yayınlanmıştır. İki önemli önce/sonra çalışması vardır. Bunlardan birincisinde 14786 erişkin hasta alınmıştır. Kardiyak cerrahi uygulanan, kalça kırığı cerrahisi yapılan ve herhangi bir cerrahi işlem sonrası yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 7804 hastanın olduğu lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu alan grupta mortalite oranı %6,19, 6982 hastanın bulunduğu lökositi azaltılmamış eritrosit süspansiyonu alan grupta mortalite oranı %7,03 bulunmuştur (p=0,04). Her iki grup arasında postoperatif enfeksiyon görülme sıklığında bir fark saptanmamıştır.[16] Yayınlanan ikinci çalışmaya düşük

doğum ağırlıklı, prematüre, 515 yenidoğan dahil edilmiştir. Lökositi azaltılmış kan ürünü alan grupta bakteriyemi daha az görülmekle birlikte istatistiksel anlam görülmemiştir (OR=0,59, %95CI:0,34-1,01).[17] Bu çalışmadan elde edilen bir diğer gözlemde lökositi azaltılmış kan ürünü alan prematürelerde bronkopulmoner displazi, retinopati ve nekrotizan enterokolit gibi ciddi organ yetmezliklerine bağlı sekonder morbiditede azalma saptanmasıdır. Yazarlar bu durumun, allojeneik lökositlerin veya bu lökositlerin ürünlerinin oluşturduğu mikrovasküler proinflamatuvar etki ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

2.2.1.TRIM Etkisinin Fizyopatolojisi

TRIM etkisini açıklamak için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerde suçlanan başlıca üç etkeni şöyle sıralayabiliriz, 1) allojeneik mononükleer hücreler, 2) depo halinde bekleyen kan ürünlerindeki lökositlerden zaman bağımlı olarak salınan solubl maddeler, 3) allojeneik plazmadaki HLA class 1 peptidler. Teorik olarak bunların ilk ikisini otolog veya lökositi azaltılmış kan ürünü kullanarak ortadan kaldırmak mümkün olabilir, ancak üçüncüsü için mutlaka stok öncesi lökofiltrasyon uygulanmalıdır. Bu görüşlerin hiçbiri için şu ana kadar yeterli kanıt elde edilememiştir. Yapılan gözlemsel çalışmaların çoğunda transfüzyon yapılanlar ve yapılmayanlar olarak iki grup oluşturulmuştur. Transfüzyon yapılmayanlar yukarıda bahsedilen üç etkene de maruz kalmadığı için bunlardan hangisinin TRIM etkisinden sorumlu olduğunu söylemek mümkün değildir. TRIM'in muhtemel mekanizması ile ilgili sorulara lökositi azaltılmamış kan ürünü alıcıları ile otolog veya lökositi azaltılmış kan ürünü alıcılarından oluşan iki grubu karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar cevap verebilir.

TRIM etkisi için lökositlere ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmaları, TRIM etkisinde en önemli rolün lökositlere ait olduğunu göstermektedir. Kao, yaptığı çalışmada farelere verdiği donör lökositleri ile farelerde immünsüpresyonu indüklemiştir.[18] Yine bir başka hayvan modelinde, meydana gelen barsak enfeksiyonu için lökositler sorumlu kan içeriği olarak tanımlanmıştır.[19] Mincheff ve ark.ları, donör dendritik antijen sunan hücrelerinin alıcıda anerjiyi indükleyebileceği fikrini ortaya atmışlardır.[20] Farelerde tümör

büyümesinin artırılması modelindeki veriler baz alınarak CD200 ekspresse eden, donör dendritik antijen sunan hücrelerin TRIM etkisi için gerekli olduğu düşünülmüştür. CD200 ve reseptörü arasındaki ilişki, makrofaj fonksiyonunun süpresyonu, allogreft ömrünün uzatılması, sitokin aracılı abortus için hayvan modellerinde, fetal kaybın önlenmesi durumlarında gösterilmiştir.[21]

Bir başka görüşe göre donör ve alıcı arasındaki HLA uyumu, allojeneik donör lökositlerinin alıcıda kalıcılığıyla sonuçlanabilir (mikrokimerizm). Oluşan mikrokimerizm TRIM etkisinden sorumlu olabilir, alıcı immün sistemini baskılayabilir.[22] Utter ve ark.ları, Nathens ve ark.larının[23] daha önce yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada kaydedilen travma hastalarının bir subgrubunda mikrokimerizm çalışmıştır. Lökositi azaltılmamış kan ürünü alanlarda mikrokimerizm %28 (32 hastanın dokuzunda pozitif), stok öncesi lökosit azaltımı yapılanlarda ise %37 (35 hastanın onüçünde pozitif) olarak saptanmış ve aralarında anlamlılık görülmemiştir (p=0,43).[24]

Allojeneik mononükleer hücrelerin TRIM etkisiyle ilişkisini konu alan sadece bir randomize kontrollü çalışma tasarlanmıştır. HIV seropozitif hastaların alındığı çalışmada, bir gruba stok öncesi lökofiltre edilmiş eritrosit süspansiyonu verilirken diğer gruba iki haftadan daha kısa süreli depolanmış filtrelenmemiş eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Yazarlar, ikinci gruptaki ürünlerin iki haftadan daha kısa depolanma ömrüne sahip olmaları nedeniyle, üründeki hasarlanmış lökositlerin miktarının oldukça az olduğunu ve çalışmadaki her iki grubun, sellüler kan ürünlerindeki solubl faktörler açısından bir ölçüde eşitlendiğini belirtmişlerdir. Böylece çalışmada ortaya çıkabilecek TRIM etkisi için solubl faktörlerin suçlanamayacağını ve allojeneik mononükleer hücrelere dayanan fizyopatolojik teorinin desteklenebileceğini savunmuşlardır. Ancak çalışma sonunda, her iki grup arasında HIV ve CMV viral yükü açısından ya da yaşam süresi açısından bir fark bulunamamıştır.[25]

Kan ürünlerinde biriken biyolojik cevabı etkileyen solubl maddeler, TRIM patogenezine dahil edilmektedir. Bu mediyatörler lökositlerdeki çeşitli granüllerde bulunurlar ve lökositler hasarlandıkça zaman bağımlı olarak açığa çıkarlar. Nielsen ve ark.ları 0-35. günler arasındaki depo halindeki eritrosit süspansiyonlarını değerlendirmişler ve 35. günde histamin-eozinofil katyonik

protein, eozinofil protein X, miyeloperoksidaz, plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in 3-25 kez arttığını göstermişlerdir.[26] Histamin-eozinofil katyonik protein ve eozinofil protein X'in nötrofil fonksiyonlarını inhibe ettiği bilinmektedir. Gio ve ark.ları[27] ile Puppo ve ark.ları,[28] random trombosit süspansiyonları ve depo halindeki eritrosit süspansiyonlarının plazma kısmında solubl Fas ligandının (sFasL) olduğunu göstermişlerdir. 30 günlük eritrosit ve 5 günlük trombosit süspansiyonlarında sFasL miktarı yaklaşık olarak 20ng/ml olarak ölçülmüştür. Bu sFasL transfüze edildiğinde, alıcının Fas molekülü eksprese eden doğal öldürücü hücrelerine ve sitotoksik T hücrelerine bağlanabilir ve bu hücreleri zarara uğratabilir. Çünkü virüsle enfekte hücrelerdeki FasL da bu hücrelere bağlanarak apopitoza neden olur. Stok öncesi lökofiltre edilmiş kan ürünlerinde sFasL birikimi olmayacaktır. Yine plazmada birikebilecek TGF-β'nın da enfeksiyon duyarlılığına yol açabileceği düşünülmektedir. Watering'in yaptığı randomize kontrollü çalışmada üç çalışma kolu mevcuttur. Birinci kola lökositi azaltılmamış kan ürünü, ikinci kola stok öncesi lökofiltrasyon yapılmış kan ürünü ve üçüncü kola da stok sonrası lökofiltre edilmiş kan ürünü verilmiştir. Solubl mediyatörleri suçlayan teoriye ters olarak stok öncesi ve sonrası lökofiltrasyon grupları arasında mortalite açısından fark bulunamamıştır. Ama bu iki grubun lökofiltrasyon yapılmayan gruba belirgin avantajı saptanmıştır.[13]

Solubl HLA proteinleri ve immünreaktif HLA peptidleri TRIM etkisinin mediyatörlüğüne adaydır. Solubl HLA antijenleri alıcının timik sirkülasyonuna girerek donör allojeneik antijenlerine karşı yönlendirilmiş alıcı T hücrelerinde klonal delesyon oluşturuyor olabilir varsayımı ileri sürülmektedir.[29] TRIM etkisi ve solubl HLA molekülünün ilişkisini gözeten bir randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Wallis ve ark.larının 597 kardiyak cerrahi hastasında yaptığı çalışmada hastalar üç kola randomize edilmiştir. Plazması azaltılmış, buffy coat ve lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu alanlar şeklinde ayrılan kollardan ilk ikisinde lökosit içeriği benzerdir. Çalışma sonunda postoperatif enfeksiyon riski açısından üç kol arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Sırasıyla oranlar %17,1, %10,8, %11,3'tür (p=0,20).[30] Bu çalışmaya göre allojeneik plazma, TRIM için bir medyatör değil gibi görünmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarla, öne sürülen mekanizmalar kanıtlanamamış, lökofiltrasyon işlemi daha yaygın kullanılmasına karşın TRIM etkisindeki rolü halen aydınlatılamamıştır.

2.3. Lökositi Azaltılmış Eritrosit Süspansiyonu

Tam kan santrifüj yöntemiyle ayrıştırıldığında lökosit sedimenti, trombositten zengin plazma ve eritrositler arasındaki bölgede kalır. Bundan dolayı lökositler, hem eritrosit hem de trombosit ürünlerini kaçınılmaz bir biçimde kontamine ederler. Yaklaşık olarak kontaminasyon miktarı 10^9 lökosit/ürün'dür. Bu güne kadar kan ürünlerinden lökositleri uzaklaştırabilmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. İlk başlarda salinle eritrositleri yıkama gibi daha nonspesifik yöntemler denenmiştir. Daha sonraları santrifüj işleminden sonra mikroagregat filtreleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle %70-90 oranında lökosit azaltımı sağlanmış ve alıcıdaki febril reaksiyonların önlenmesinde filtreler etkili olmuştur. En son geliştirilen üçüncü kuşak selektif lökosit filtreleri ile 3 log ve üzerinde lökosit azaltımı yapılabilmektedir.[31] Bu gün artık standart olarak lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu dendiğinde, eritrosit süspansiyonunun eritrositlerinin %85'i korunurken, lökosit miktarının ürün başına Amerika standartlarına göre $1x10^6$ ya da Avrupa standartlarına göre $5x10^5$ olması gerekmektedir.[31] Lökofiltrasyon işleminin başarısı, kan ürününün stokta kalma süresine, ürünün önceki lökosit miktarına ve filtrenin doğru kullanılmasına bağlıdır.

Lökofiltrasyon işlemi, kan merkezinde kan alındıktan kısa bir süre sonra (stok öncesi filtrasyon), yine kan merkezinde stok sonrası laboratuvardan çıkışından hemen önce (laboratuvar filtrasyonu) veya yatak başı filtrasyonu şeklinde yapılabilir. Kan merkezinde yapılan filtreleme işlemleri, yatak başında yapılana göre birçok avantaja sahiptir. Kan merkezindeki filtrasyonlar 10^6'dan daha az lökosit bırakması ile yatak başı filtrasyonundan daha etkilidir. Aynı zamanda raf ömürlü ve stoklarda acil olarak ulaşılabilecek lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu bulunmasını sağlar.[32,33] Bunun yanında kalite kontrolü yapılmasına izin verir. Yatak başı filtrasyonlarının büyük kısmı standartlara

uygun lökosit azaltması yapamamaktadır. Yatak başı filtrasyonu yavaş akım hızı nedeniyle cerrahi hastalar için uygun olmayabilir. Pratikte daha çok kan merkezlerinde, kan ürünü depolanmadan önce filtrasyon yapılmaktadır. Kan ürününün depolamadan önce veya depolamadan sonra filtrasyonu arasında klinik olarak anlamlı bir fark ortaya konmamıştır. Oda ısısında saklanan trombosit süspansiyonlarında lökositlerden sitokin salınımı artabilmektedir, ancak buzdolabında saklanan eritrositler için bu ihtimal çok düşüktür. Depolama öncesi filtrasyon uygulanan eritrosit süspansiyonlarında daha az sitokin bulunduğunu ve bunların kullanımı ile nonhemolitik febril transfüzyon reaksiyonlarının daha az görüldüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Lökofiltrasyon işlemi oldukça pahalı bir teknoloji gerektirmektedir. Bu nedenle lökositi azaltılmış eritrosit süspansiyonu kullanım endikasyonları özenle seçilmelidir. Şu ana kadar kesin kanıtlanmış üç endikasyonu bulunmaktadır: 1) tekrarlayan febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları, 2) HLA alloimmünizasyon riskinin azaltılması, 3) CMV antikoru pozitif vericiden CMV bulaş riskini azaltmak.[34] Çalışmalar göstermiştir ki, HLA antijenlerine alloimmünizasyon gelişmesinden lökositler sorumludur.[35] Tekrarlayan febril transfüzyon reaksiyonlarına lökosit antijenlerine karşı gelişen antikorlar neden olmaktadır.[36] Sadece bir kez nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu geçiren hastaların çoğu alloimmünize olmamıştır ve böyle bir reaksiyonu tekrar geçirmezler.[37] Şiddetli ve sık febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu geçiren hastalarda ise lökositi azaltılmış kan ürünleri kullanılmalıdır. Alloimmünize olma riski yüksek olan hastaların da (kronik kan transfüzyonu ihtiyacı olanlar ve transplant adayları) lökofiltre edilmiş kan ürünü kullanması gereklidir. İmmünsüpresif hastalar ile CMV seronegatif hastalar, transfüzyon ile bulaşan CMV enfeksiyonu için risk altındadırlar.[38] Bu hastalarda yapılan çalışmalara göre, CMV enfeksiyonu geçişini engellemekte lökositi azaltılmış kan ürünü kullanımı, CMV seronegatif donörlerden alınan kanın kullanımına göre daha etkilidir.[39-40]

Bazı yayınlarda yukarıdaki üç endikasyon dışında lökofiltre edilmiş eritrosit süspansiyonu kullanımının önerildiği ek durumlar vardır, ancak bunların hiçbirinin mutlak kanıtı bulunmamaktadır.[41] Bu durumları sıralayacak olursak:

1) viral reaktivasyonun önlenmesi (HIV pozitif hastalar)
2) prion geçişinin önlenmesi
3) tümör rekürrensi riskini azaltmak
4) postoperatif enfeksiyon riskinin azaltılması
5) bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin önlenmesi
6) kardiyak bypas cerrahisinde sistemik inflamatuvar yanıtın azaltılması
7) transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarının azaltılması
8) transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığının azaltılması.

Lökosit filtrelerinin bu amaçlar için kullanımı tartışma yaratmaktadır. Lökositi azaltılmış kan ürünü kullanımındaki karar terapötik amaç, kan merkezinin deneyimi ve hastanın daha önce lökofiltre kan ürününe verdiği yanıt gibi birçok faktöre dayanmaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D. ve Kalp Damar Cerrahisi A.B.D. ortak projesi olarak gerçekleştirilmiştir. Daha sonra yapılacak olan prospektif, randomize, çift kör kontrollü bir çalışmanın pilot çalışması olarak tasarlanan bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27/03/2006 tarih ve 89-2316 karar no'lu izin alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Ocak 2008 – Ocak 2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi'nde ameliyat edilen 200 hasta randomizasyon yapılmadan çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanede yattıkları süre içerisinde, 100 hastaya lökofiltre edilmiş eritrosit süspansiyonu kullanılmıştır. Filtrasyon yapılmamış eritrosit süspansiyonu kullanılan 100 hasta ise TurkoScore veri tabanından ilk grubun genel özelliklerine uygun olarak seçilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi riskini belirlemek için EuroSCORE (**Euro**pean **S**ystem for **C**ardiac **O**perative **R**isk **E**valuation)[42] sistemi kullanılmıştır. EuroSCORE hesaplanırken yaş, cinsiyet, preoperatif organ fonksiyonları, kardiyak fonksiyonlar, yapılan ameliyatın tipi ve aciliyeti göz önüne alınmaktadır. Hesabın kolayca yapılabilmesi için oluşturulmuş hesap cetvelleri bulunmaktadır. Ameliyatlarda ve anestezi prosedürlerinde kliniğin genel standartlarına uyulmuştur. Her iki grupun ameliyat ekibi aynıdır. Cerrahi işlem sonrası hastalar yoğun bakım ünitesine alınmıştır. Her iki hasta grubu için de aynı transfüzyon endikasyonları kullanılmıştır. Tüm kan ürünleri (eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi'nde hazırlanmıştır. Her iki hasta grubu arasında, postoperatif hastane mortalitesi, postoperatif ilk 30 günlük mortalite, Knaus[10][43] kriterlerine göre MODS görülme sıklığı, CDC[11][44] kriterlerine göre postoperatif hastane enfeksiyonlarının sıklığı, nörolojik-kardiyolojik-renal-

pulmoner komplikasyonların sıklığı ve yoğun bakımda kalış süreleri karşılaştırılmıştır.

3.2. Hastalar

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 18 yaşın üstündeki hastalar,
2. Primer koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi,
3. İzole kalp kapak cerrahisi,
4. Kombine KABG ve kapak cerrahisi uygulanan hastalardır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. 18 yaşın altındaki hastalar,
2. Son üç ay içinde transfüzyon öyküsü olanlar,
3. Lökofiltrasyon yapılması zorunlu hastalığı olanlar,
4. Reoperasyon,
5. Konjenital kalp cerrahisi,
6. Aort cerrahisi,
7. Sol ventrikül anevrizma rezeksiyonu,
8. MI sonrası VSD operasyonu,
9. Porselen aorta
10. Pulmoner tromboendarterektomi operasyonu,
11. Kalp ve akciğer transplantasyonu,
12. Sol veya sağ ventriküler destek cihazı kullanımı,
13. Enfektif endokardit hikayesi,
14. Künt toraks travması hikayesi,
15. HBV ve HCV enfeksiyonu,
16. Otoimmün hastalık öyküsü olan hastalar ve
17. Dinsel nedenlerle kan transfüzyonunu kabul etmeyen hastalar olarak belirlenmiştir.

3.3. Kan Ürünleri

Tüm hastaların gereksinimi olan kan ürünleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Serpil Akdağ Kan Merkezi'nden temin edilmiştir. Tüm eritrosit süspansiyonları Avrupa standartlarına uygun olarak hazırlanmış ve depolanmıştır. Çalışma grubundaki hastaların aldığı eritrosit süspansiyonları depolama sonrası filtre edilmiştir ve yine aldıkları tüm random trombositler de havuzlanmış ve filtre edilmiştir. Ürünlerin hiçbirine ışınlama uygulanmamıştır. Filtreleme işleminde eritrosit süspansiyonları için Pall Medical RBC (USA) filtreleri ve trombosit süspansiyonları için Pall Medical LRP-6 (USA) filtreleri kullanılmıştır. Eritrosit süspansiyonlarının depo ömrü, kan merkezinin kan kullanım hızının yüksek olması nedeniyle 20 günün altındadır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Hastaların demografik, ekokardiyografik, cerrahi patoloji ve cerrahi teknikler ve takiple ilgili tüm verileri (570 parametre), Bilkent Üniversitesi ile birlikte ortak olarak oluşturulan internet tabanlı Turkoscore veri tabanında toplandı (http://turkoscore.cs.bilkent.edu.tr/TurkoSCORE/Login.aspx). Bulguların istatistiksel incelemesi SPSS 16.0 for Windows programı (Chicago, Illinois) kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde değerlerin dağılımlarına göre parametrik t-testi veya nonparametrik Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi; tüm sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık ise $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 4.1.de, yapılan operasyonları ile ilgili özellikleri tablo 4.2. ve şekil 4.1.de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri ve ameliyat öncesi klinik bulgularının gruplara göre dağılımı(n = 200). Grup 1: Lökofiltre edilmiş eritrosit transfüzyon grubu, Grup 2: Lökofiltre edilmemiş eritrosit transfüzyon grubu.

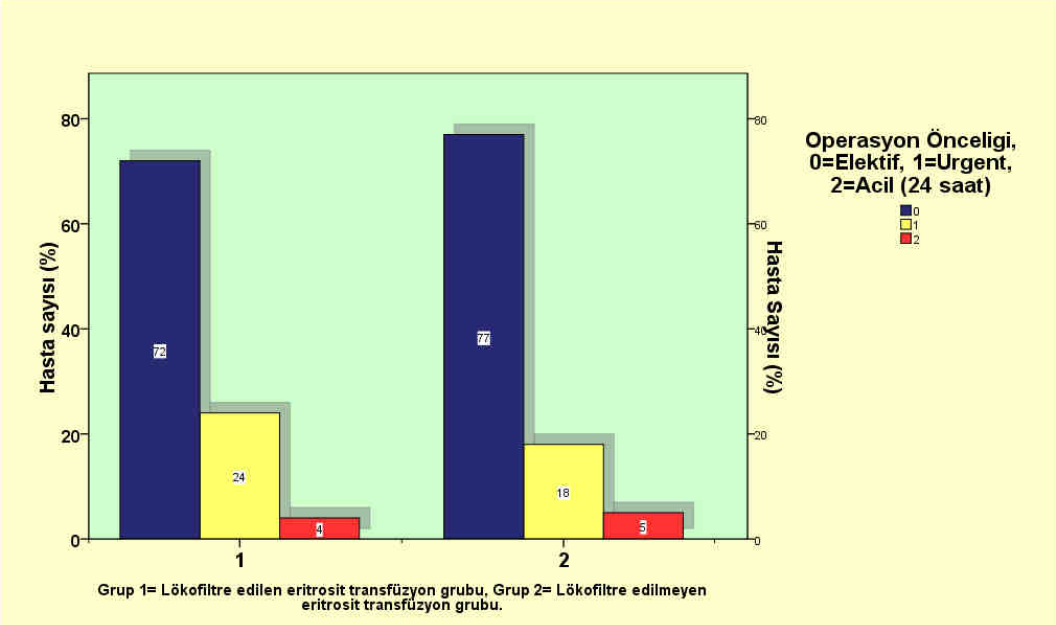
	Grup 1 (lökofiltrasyon yapılmış) (n=100)	**Grup 2 (lökofiltrasyon yapılmamış) (n=100)**	***P*-değeri**
Yaş (yıl), ortalama ± SD	60,2 ± 9,1	62,2 ± 12,4	0,215
Cinsiyet,			
Erkek	60	61	0,687
Kadın	40	39	
Vücut yüzey alanı	1,88 ± 0,21	1,84 ± 0,15	0,141
Vücut kitle indeksi	27,4 ± 4,5	26,5 ± 3,5	0,197
Ortalama NYHA fonksiyonel sınıflama	2,51 ± 0,75	2,67 ± 0,75	0,136
Ortalama CCS anjina klasifikasyonu	1,90 ± 1,30	2,07 ± 1,22	0,344
Konjestif kalp yetmezliği	9	11	0,814
Hipertansiyon öyküsü	44	50	0,479
Diabetes mellitüs	36	40	0,662
KOAH	17	23	0,377
Hiperlipidemi	74	66	0,280
Ailede koroner arter hastalık öyküsü	58	57	1,000
Periferik arter hastalığı	27	24	0,746
Preoperatif kreatinin düzeyi			
< 1.20	70	65	0,751
1.21-1.50	20	21	
1.51-2.26	10	6	
>2.26	4	4	
SVEF (ekokardiyografi, %)	45,9 ± 11,9	43,6 ± 14,4	0,360
Elektrokardiyografi			
Normal sinüs ritmi	85	89	
Atrial fibrilasyon/flutter	13	9	0,664
2-3. Derece Kalp bloğu	2	2	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117,9 ± 17,4	122,4 ± 17,8	0,337
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70,9 ± 10,6	73,3 ± 12,6	0,926
Ortalama kan basıncı (mmHg)	81,8 ± 10,5	79,3 ± 13,5	0,400
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	39,6 ± 14,9	43,1 ± 10,8	0,191
EuroSCORE	4,2 ± 3,2	5,4 ± 4,3	0,031
Logistik EuroSCORE	6,2 ± 11,1	9,3 ± 14,9	0,520

NYHA- New York Kalp Cemiyeti, SVEF-sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Tablo 4.2. Operasyon bilgileri

Bulgular	Grup 1 (lökofiltrasyon yapılmış) (n=100)	Grup 2 (lökofiltrasyon yapılmamış) (n=100)	*P*-değeri
Koroner arter bypass cerrahisi	73	64	0,223
Kapak cerrahisi	31	40	0,237
Kros-klemp süresi (dk)	68,2 ± 31,9	61,3 ± 33,9	0,219
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)	108,3 ± 41,2	96,5 ± 57,0	0,149
KBP sürecinde en düşük pH	7,35 ± 0,52	7,24 ± 0,94	0,416
KBP sürecinde en düşük Hb (g/dL)	7,31 ± 1,11	7,82 ± 1.14	0,078
Operasyon süresi (dk)	198,8 ± 86,7	182,7 ± 61,2	0,247
İntra-operatif eritrosit transfüzyonu γ ortalama ± SD	1,37±0,63	1,46 ± 0,86	0,684

γ Ortalama ve SD hesapları yalnızca tranfüzyon alan hastalar arasında yapılmıştır. KPB= kardiyopulmoner bypass; Hb= hemoglobin.



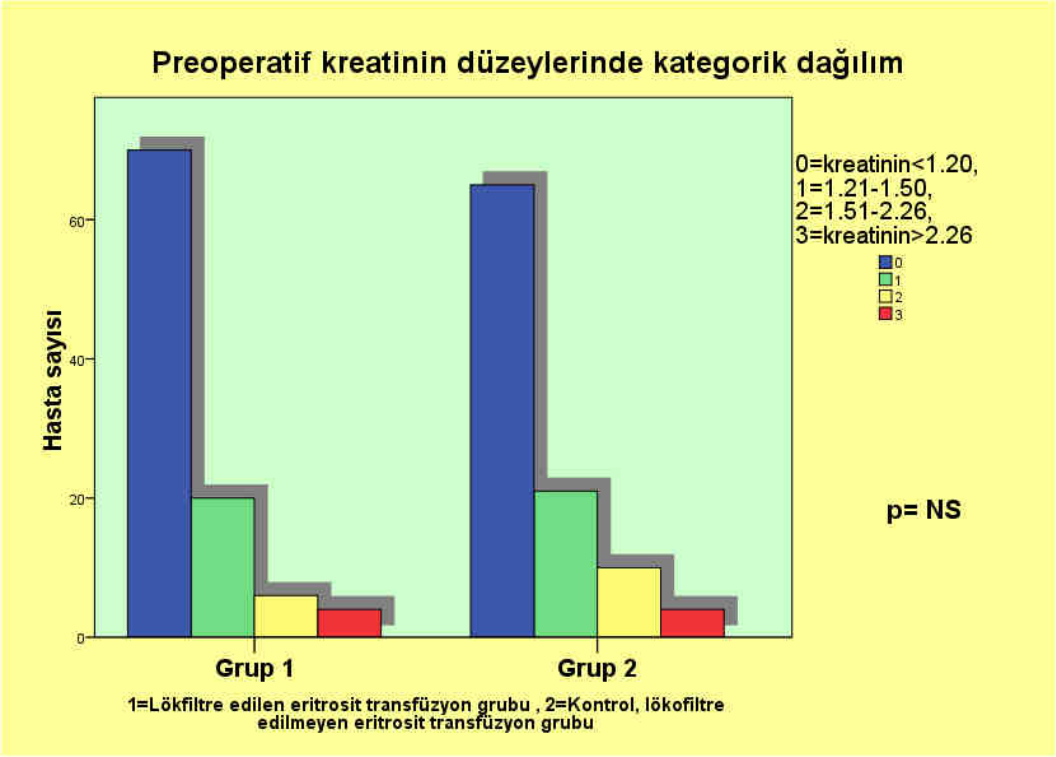
(Urgent: aynı hastanede yatışında operasyon gereksinimi)

Şekil 4.1. Operasyon önceliğine göre gruplarda dağılım (p= 0,567).

Operasyon sırasında ilk gruptaki hastalardan sadece 27'sine, ikinci gruptakilerden de 30'una eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Postoperatif transfüzyon durumuna bakıldığında ilk grupta 85, ikinci grupta 82 hastanın eritrosit süspansiyonu aldığı görülmektedir. Hastanede yatışları süresince lökofiltrasyon yapılan grupta 11, yapılmayan grupta 13 hastaya hiç transfüzyon yapılmamıştır.

4.1. Renal komplikasyonlar

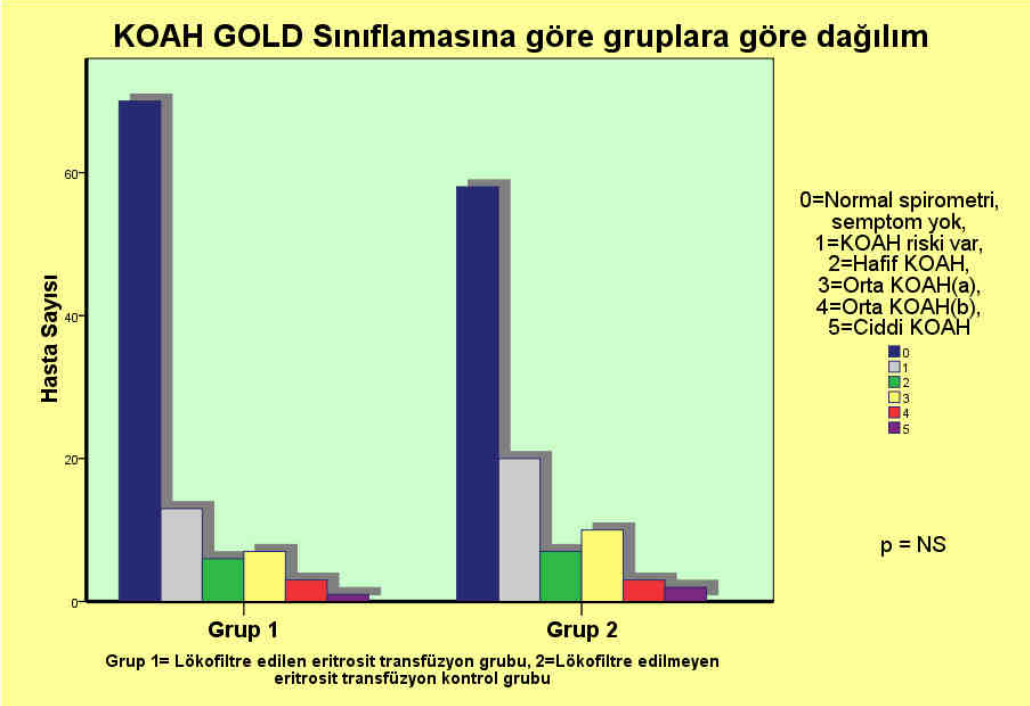
Operasyon öncesi her iki gruptaki hastaların kreatinin düzeylerine göre dağılımı şekil 4.2.de gösterilmiştir. Lökofiltrasyon yapılan grup ile yapılmayan grup arasında kreatinin düzeylerine bakıldığında preoperatif fark bulunmazken, postoperatif dönemde lökofiltrasyon yapılan grupta yeni gelişen renal yetmezlik sadece bir hastada, lökofiltrasyon yapılmayan grupta ise dört hastada görülmüştür. Ancak iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p=0,369)



Şekil 4.2. Preoperatif kreatinin düzeylerine göre gruplarda dağılım, p= 0,751.

4.2. Pulmoner komplikasyonlar

Grupların KOAH GOLD sınıflamasına göre dağılımı şekil 4.3.te belirtilmiştir. Postoperatif dönemde yoğun bakımda entübe haldeki ventilasyon süreleri arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Lökositi azaltılmış eritrosit alan grupta iki hastada pnömoni gelişirken, standart eritrosit süspansiyonu alan grupta dört hastada pnömoni gelişmiştir (p=0,683). İlk grupta iki hastaya trakeostomi açılması gerekmiş, ikinci grupta bir ise hastaya trakeostomi açılmıştır .

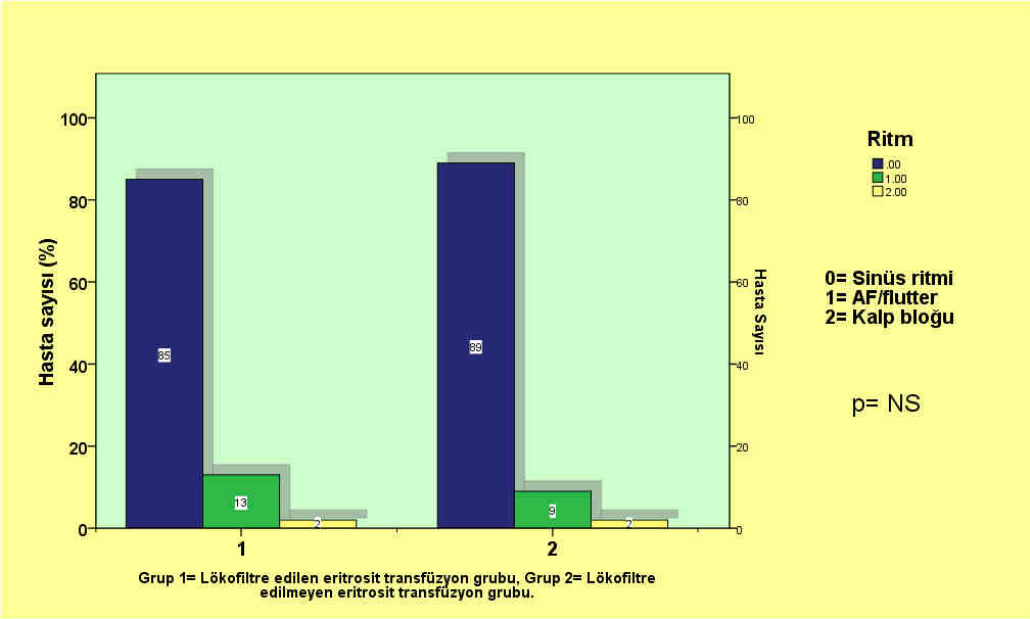


Şekil 4.3. Preoperatif KOAH GOLD sınıflamasına göre gruplarda dağılım, p= 0,377.

4.3. Kardiyak komplikasyonlar

Her iki gruptaki hastaların preoperatif dönemde ritm durumları şekil 4.4.te gösterilmiştir. Operasyondan sonra ilk grupta yedi hastada, ikinci grupta onbir hastada yeni gelişen atriyal fibrilasyon gözlenmiş (p=0,459) ve her iki gruptan da

ikişer hastaya medikal tedavi yeterli olmadığı için elektriksel kardiyoversiyon uygulanması gerekmiştir. Yine operasyondan sonra ilk grupta iki, ikinci grupta bir hastada kalp bloğu gelişmiş, bu hastaların hepsine kalıcı pil takılmıştır. Postoperatif önemli mortalite nedenlerinden düşük kalp debisi sendromu lökofiltre eritrosit süspansiyonu alan hastalardan dördünde, standart eritrosit süspansiyonu alanlardan beşinde görülmüştür.



Şekil 4.4. Preoperatif Ritm Statusuna Göre Grupların Dağılımı, p= 0,664.

4.4. Postoperatif enfeksiyonlar

Her iki grupta da pnömoni ve cerrahi alan enfeksiyonu dışında enfeksiyon görülmedi. Bu iki enfeksiyon için iki grup karşılaştırıldığında ilk grupta enfeksiyon sayıları daha düşük olmasına rağmen aralarında istatistiki anlam yoktur (sırasıyla p=0,683 ve p=0,537). Toplam enfeksiyon sayısı karşılaştırıldığında ilk grupta 6, ikinci grupta 11 enfeksiyon görülmüştür (p=0,311). MODS görülme oranlarına bakıldığında ise iki grup arasında fark saptanmamıştır.

4.5. Mortalite ve yoğun bakımda kalış süreleri

Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel anlam olmamasına rağmen lökofiltrasyon yapılan hastalarda süre daha kısa bulunmuştur (p=0,450). Hastanedeki mortalite oranlarına bakıldığında da fark görülmemiştir. Lökofiltrasyon yapılan gruptaki hastaların mortalite nedenleri MODS (2 hasta), kardiyak yetmezlik (2 hasta), standart eritrosit alan gruptaki mortalite nedenleri ise MODS (1 hasta), akut böbrek yetmezliği (1 hasta), kardiyak yetmezlik (2 hasta), akut mezenterik iskemi (1 hasta) olarak kaydedildi.

Tablo 4.3. Sonuçlar

Bulgular	**Grup 1 (lökofiltrasyon yapılmış) (n=100)**	**Grup 2 (lökofiltrasyon yapılmamış) (n=100)**	***P*-değeri**
Hastane mortalitesi			
İlk 30 gün	3	5	0,360
Hastaneye yatış süresince	4	5	0,500
Yoğun Bakım bilgileri			
Yoğun bakımda kalış süresi (ort ± SEM)	38,9 ± 3,7	42,5 ± 2,9	0,450
Ventilasyon süresi, saat	13,9 ± 9,4	14,1 ± 14,6	0,900
Postoperatif ilk 8 saatte drenaj (mL)	330 ± 215	338 ± 191	0,864
Postoperatif ilk 24 saatte drenaj (mL)	489 ± 232	516 ± 279	0,659
Post-operatif eritrosit süspansiyonu alan hasta sayısı	85	82	
Post-operatif eritrosit transfüzyonu*	5,59 ± 2,46	5,57 ± 2,70	0,948
Hastane morbitesi			
İnme*	0	2	0,497
Kardiyak komplikasyonlar			
Düşük kalp debisi sendromu	4	5	1,000
Yeni gelişen atriyel fibrilasyon	7	11	0,459
Kardiyoversiyon gereksinimi	2	2	1,000
Kalp bloğu	2	1	1,000
Kalıcı pil gereksinimi	2	1	1,000
Pulmoner komplikasyonlar			
Pnömoni	2	4	0,683
Trakeostomi gereksinimi	2	1	1,000
Renal yetmezlik	1	4	0,369
MODS	4	3	1,000
Cerrahi alan enfeksiyonu	4	7	0,537

İnme, kalıcı veya geçici yeni fokal nörolojik defisit olarak tanımlandı. * Ortalama ve SD hesapları yalnızca tranfüzyon alan hastalar arasında yapılmıştır. SEM = Std error mean

5. TARTIŞMA

Çalışmamız; toplam 200 hastayı içeren, tek merkezli (iki farklı cerrahi ekip) bir çalışma olup, ülkemizde bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Tüm hastalar toplam bir yıl içinde opere edilmişlerdir. Gerek çok merkezlilik gerekse operasyon zamanının çeşitliliği postoperatif komplikasyonları etkileyebilen faktörlerdir.

Çalışmamızda karşılaştırma yapabilmek için kalp ameliyatlarını seçtik, çünkü kalp cerrahisinde hastaların %80'inden fazlasında kan transfüzyonu ihtiyacı olmaktadır. İntraoperatif kan transfüzyonu miktarı gelişmiş ülkelerde hasta başına 2 üniteye kadar inmiştir, bizim çalışmamızda ilk grubun intraoperatif eritrosit süspansiyonu transfüzyon miktarı 1,37 ± 0,63, ikinci grubunki ise 1,46 ± 0,86 ünite olmuştur.

Lökofiltre eritrosit süspansiyonu alan grupta %6, standart eritrosit süspansiyonu alan grupta %11 oranında postoperatif enfeksiyon saptadık. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p=0,311), ikinci grupta enfeksiyon görülme sıklığı ilk grubun yaklaşık iki katıdır. Van de Watering ve ark.larının yaptığı randomize çalışmada standart eritrosit süspansiyonu alan grupta postoperatif enfeksiyon oranı %23 ve stok sonrası lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu alan grupta %17,9 olarak bulunmuş (p=0,130).[13] Bilgin ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %31,6 ve % 22,6'dır (p=0,020).[14] Kardiyak cerrahi hastalarında yapılmış olan diğer üç randomize çalışmanın üçünde de istatistiksel anlam saptanmamıştır. Kolorektal cerrahi hastalarında yapılan randomize çalışmalardan dördünde, lökofiltrasyon yapılan kolda postoperatif enfeksiyon sıklığı anlamlı oranda düşük saptanmıştır.[12]

Çalışmamızda MODS görülme oranlarına baktığımızda ise her iki grup arasında fark saptamadık. MODS'u değerlendiren tek prospektif çalışma olan Bilgin ve ark.larının çalışmasında da aynı sonuç elde edilmiştir (%20,4 ve %20,7).[14] Aslında bu son çalışma tasarlanırken Bilgin ve ark.ları allojeneik kan transfüzyonunun MODS'a neden olabileceği hipotezinden yola çıkmışlardır.

Ancak şu ana kadar bunu gösterebilmiş bir prospektif çalışma bulunmamaktadır. MODS ve allojeneik kan transfüzyonu arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler, sadece preklinik ve klinik gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır.

Çalışmamızda, tüm hastalarda görülen toplam %4,5'lik mortalite oranı, kalp cerrahisinde görülen genel mortalite oranları ile uyumludur. Her iki grup arasında postoperatif 30 günlük mortalite ve hastanede mortalite oranları arasında fark saptamadık. Van de Watering ve ark.larının randomize çalışmasında, allojeneik kan transfüzyonu ve postoperatif enfeksiyon riski arasındaki ilişkinin gösterelebilmesi amaçlanmışken lökosit içeren allojeneik kan transfüzyonu yapılanlarda 60 günlük mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Buffy coat allojeneik eritrosit süspansiyonu verilen grupta%7,8, stok öncesi lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu alan grupta %3,6 ve stok sonrası lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu alan grupta %3,3 ölüm görülmüştür (p=0,001).[13] Bundan yola çıkılarak yapılan, kompleks kardiyak cerrahi uygulanan, 496 hastanın alındığı çalışmanın sonunda, 90 günlük mortalitede istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır, ancak 60 günlük mortalite buffy coat eritrosit süspansiyonu alanlarda iki kat yüksek saptanmıştır (%10,1 ve %5,5) (p=0,05).[14] Boshkov ve ark.larının yaptığı çift kör randomize kontrollü çalışmada, 60 gün sonunda lökofiltrasyon yapılan grupta, mortalite daha düşük saptanmıştır (%4,9 ve %9,7) (p=0,029).[15] Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda yapılmış olan diğer randomize çalışmalarda mortalite için istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır, ancak bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde lökofiltrasyon yapılan grupta mortalitenin daha düşük olduğu görülmektedir (şekil 2.1.). Çalışmamızda mortalite nedenlerine bakıldığında, lökofiltrasyon yapılan grupta 4 mortalitenin 2'sinin nedeni MODS iken, lökofiltrasyon yapılmayan grupta 5 mortalitenin 1'inde neden MODS'tur.

Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri açısından lökofiltrasyon yapılan ve yapılmayan grup arasında fark saptamadık. Diğer postoperatif komplikasyonlar (kardiyak, pulmoner, nörolojik, renal) için iki grubu karşılaştırdığımızda da anlamlı bir fark saptamadık. Ancak nörolojik ve renal komplikasyonların, lökofiltrasyon yapılan grupta sayıca daha az görülmesi dikkat çekiciydi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çift kör bir çalışma olmamasıdır. Daha sağlıklı veri elde edilebilmesi için gözlemsel yanlılığın ve hasta seçimindeki yanlılığın tamamen ortadan kaldırılması gerekmektedir. Gözlemsel yanlılığın en önemli nedenlerinden biri de hastane enfeksiyonlarının tanımının objektif olmamasıdır. Biz çalışmamızda mevcut enfeksiyonları tanımlamak için CDC[11] kriterlerini kullandık.

Şu ana kadarki randomize çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların muhtemel bir nedeninin postoperatif enfeksiyonlar için TRIM etkisinin çok küçük bir rol oynuyor olması olduğu düşünülmektedir (örneğin %10'un altında). Böyle bir durumda bu küçük rolü saptayabilmek için hem çalışma büyüklüğünün geniş tutulması hem de detaylı bir çalışma tasarımı gerekmektedir. Örneğin her iki kolda 10.000'er hasta gereksinimi olabilir.[45] Ancak bugün, şu ana kadar yapılan tüm randomize çalışmalardaki hasta sayısının toplamı 10.000'i bulmamaktadır ve bu da TRIM etkisini gösterebilmek için yeterli değildir. Bu durumda bizim çalışmamızdaki hasta sayısı da, diğer randomize çalışmalarda olduğu gibi, çok yetersiz kalmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, kalp cerrahisinde lökofiltre eritrosit süspansiyonu alan hasta grubunda postoperatif komplikasyonların ve hastanede mortalite oranlarının, standart eritrosit süspansiyonu alan gruptan daha düşük olup olmadığı değerlendirildi.

1. Postoperatif enfeksiyonlar, lökofiltrasyon yapılan grupta daha düşük oranda görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,311).
2. İki grup arasında MODS görülme oranlarında fark saptanmadı.
3. Yoğun bakımda yatış süresi, lökofiltrasyon yapılmış eritrosit süspansiyonu alan hastalarda daha kısa bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,450).
4. İki grup arasında hastanede mortalite ve postoperatif ilk 30 günlük mortalite oranlarında fark saptanmadı.

Nonrandomize bir çalışma olması ve hasta sayısının toplam 200'de kalmış olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır. Çalışmanın sonunda, istatistiksel anlam görülmese de, lökofiltrasyon yapılan grubun lehine bulgular elde edilmiştir.

7. ÖZET

KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN ERİTROSİT SÜSPANSİYONLARININ FİLTRE EDİLİP EDİLMEMESİNİN AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLARA ETKİSİ

Ceydilek, B., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara, 2009. Yapılan çalışmalarda, kan transfüzyonu ile postoperatif mortalite ve morbidite artışı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Transfüzyon ilişkili immunmodülasyonun (TRIM), transfüzyon ile ilişkili olabilecek postoperatif morbidite ve mortaliteden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, kalp cerrahisi uygulanan hastalarda kullanılan eritrosit süspansiyonlarında lökosit azaltılması işlemi uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında, postoperatif enfeksiyonlar, çoklu organ yetmezliği, diğer komplikasyonlar ve ölüm oranları açısından anlamlı bir fark olup olmadığını gösterebilmektir. Tek merkezde kalp cerrahisi uygulanan 200 hasta randomizasyon yapılmadan çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanede yattıkları süre içerisinde, 100 hastaya lökofiltre edilmiş eritrosit süspansiyonu kullanılmış ve bu hastalar filtrasyon yapılmamış eritrosit süspansiyonu kullanılan 100 hasta ile karşılaştırılmıştır. Hastaların tüm verileri TurcoScore veri tabanından elde edilmiştir. Bu iki gruptaki hastaların genel özellikleri ve aldıkları eritrosit süspansiyonu sayıları benzerdir. Preoperatif risk değerlendirmesinde EuroSCORE kullanılmıştır. Tüm kan ürünleri Avrupa standartlarına uygun olarak hazırlanmıştır. Postoperatif enfeksiyonlar ve yoğun bakımda yatış süresi lökofiltrasyon yapılan grupta daha düşük oranda görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.311$ ve $p=0.450$). İki grup arasında MODS görülme oranlarında, hastanede mortalite ve postoperatif ilk 30 günlük mortalite oranlarında fark saptanmadı. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda hep çelişkili sonuçlar elde edilen TRIM etkisini saptayabilmek için, hem çalışma büyüklüğünün geniş tutulması hem de çift kör, randomize bir çalışma tasarımı gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: transfüzyon; lökofiltrasyon; kalp cerrahisi; enfeksiyon; mortalite

8. SUMMARY

THE ROLE OF LEUKOFILTRATION OF BLOOD COMPONENTS DURING CARDIAC SURGERY

Ceydilek, B., Ankara University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2008. It's reported that blood transfusion has a major impact on postoperative mortality and morbidity via immunomodulation. In this study we retrospectively compared leukocyte depleted and nondepleted packed red blood cells (pRBC) in cardiac surgery on postoperative infection, multiorgan failure, hospital in days and mortality rates. Hundered patients who received leukofiltred blood components were compared with another group who recieved regular blood components which their data were retrieved from TurkoScore. Preoperative risk assessment was performed by using EuroSCORE. Preoperative variables were comparable between the two groups. All the blood components were prepared according to the European Guidelines. The number of pre and postoperative transfusion of pRBCs were not different between the two groups. Although it was not significant, postoperative infection rates and internal care unit hospitalisation days were found to be shorter in leukofiltred group (p=0.311, p=0.450). There were no differences neither in the incidence of MODS nor in hospital mortality rates (p=1.000 ve 0.500). In this study, we were not able to demonstrate any benefit of leukofiltration of blood components in cardiac surgey. We definitely need future double blinded randomizedand prospective studies with larger number of patients.

Key words: transfusion; leukoreduction; cardiac surgery; infection; mortality

9. KAYNAKLAR

1. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg. 2007;83(5 Suppl):S27-86.

2. Fiona E. Ralley, MBChB, FRCA. Programmatic blood conservation in cardiac surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11(4):242-6.

3. Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. Curr Opin Cardiol. 2008;23(6):607-12.

4. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? Blood. 2001 1;97(5):1180-95.

5. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki Pl. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplant. Transplant Proc 1973;5:253-259.

6. Cicciarelli JC, Iwaki Y. Direct transfusion effects in organ transplantation. In: Singal DP, ed. Immunological effects of blood transfusion. Boca Raton, FL: CRC; 1994: 43-61.

7. Opelz G, Vanrentergehm Y, Kirste G, Gray DW, Horsburgh T, Lachance JG, Largiader F, Lange H, Vujaklija-Stipanovic K, Alvarez-Grande J, Schott W, Hoyer J, Schnuelle P, Descoeudres C, Ruder H, Wujciak T, Schwarz V. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusion in cadaver kidney recipients. Transplantation 1997;63:964-967.

8. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. Lancet 1981;2:363.

9. Carson JL, Altman DG, Duff A, Noveck H, Weinstein MP, Sonnenberg FA, Hudson JI, Provenzano G. Risk of bacterial infection associated with allogeneic blood transfusion among patients undergoing hip fracture repair. Transfusion 1999;39:694-700.

10. Chang H, Hall GA, Geerts WH, Greenwood C, McLeod RS, Sher GD. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor fort he development of postoperative bacterial infection. Vox Sang 2000;78:13-18.

11. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. Transfusion 1999;39:701-710.

12. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion related immunomodulation (TRIM): An update. Blood Reviews 2007;21:327-348.

13. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. Circulation. 1998 Feb 17;97(6):562-8.

14. Bilgin YM, van de Watering LM, Eijsman L, Versteegh MIM, Brand R, van Oers MH, Brand A. Double-Blind Randomized Controlled Trial on the Effect of Leukocyte-Depleted Erythrocyte Transfusions in Cardiac Valve Surgery. Circulation 2004;109:2755-2760).

15. Boshkov LK, Furnary A, Morris C, Chien G, van Winkle D, Reik R. Prestorage leukoreduction of red cells in elective cardiac surgery: Results of a double-blind randomized controlled trial. Blood 2004; 104:112a (abstract).

16. Hebert PC, Fergusson DA, Blajchman MA, Wells GA, Kmetic A, Coyle D, Heddle N, Germain M, Goldman M, Toye B. Clinical consequences of the Canadian universal leukoreduction program for red cells. JAMA 2003;289:1941-1949.

17. Fergusson D, Hebert PC, Lee S, Walker CR, Barrington KJ, Lawrence J, Blajchman MA, Shapiro S. Effectiveness of universal leukoreduction of allogeneic blood transfusion in premature infants. JAMA 2003; 289:1950-1956.

18. Kao KJ. İnduction of humoral immune tolerance to major histocompatibility complex antigens by transfusions of UV-B irradiated leukocytes. Blood 1996;88:4375-82.

19. Gianotti L, Pyles T, Alexander JW, Fukushima R., Babcock GF. Identification of the blood component responsible for increased susceptibility to gut-derived infection. Transfusion 1993;33:458-65.

20. Mincheff MS, Meryman HT, Kapoor V, Alsop P, Wötzel M. Blood transfusion and immunomodulation: a possible mechanism. Vox Sang 1993;65:18-24.

21. Gorczynski RM, Hadidi S, Yu G, Clark DA. The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation. Amer J Reprod Immunol 2002;48:18-26.

22. Dzik WH. Mononuclear cell microchimerism and the immunomodulatory effect of transfusion. Transfusion 1994;34:1007-12.

23. Nathens AB, Nester TA, Rubenfeld GD, Nirula R, Gernsheimer TB. The effects of leukoreduced blood transfusion on infection risk following injury: A randomized controlled trial. Shock 2006;26:342-7.

24. Utter GH, Nathens AB, Lee TH, Reed WF, Owings JT, Nester TA, Busch MP. Leukoreduction of blood transfusions does not diminish transfusion-associated microchimerism in trauma patients. Transfusion 2006;46:1863-9.

25. Collier A, Kalish L, Busch M, Gernsheimer T, Assmann SF, Lane TA, Asmuth DM, Lederman MM, Murphy EL, Kumar P, Kelley M, Flanigan TP, McMahon DK, Sacks HS, Kennedy MS, Holland PV; Viral Activation Transfusion Study Group. Leukocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anemia and human immunodeficiency virus infection. JAMA 2001;285:1592-601.

26. Nielsen HJ, Reimert CM, Pedersen AN, Brünner N, Edvardsen L, Dybkjaer E, Kehlet H, Skov PS. Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. Transfusion 1996;36:960-5.

27. Ghio M, Contini P, Mazzei C, Brenci S, Barberis G, Filaci G, Indiveri F, Puppo F. Soluble HLA class I, HLA class II and Fas ligand in blood components: a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusion. Blood 1999;93:1770-7.

28. Puppo F, Contini P, Ghio M, Brenci S, Scudeletti M, Filaci G, Ferrone S, Indiveri F. Soluble human MHC class I molecules induce soluble Fas-ligand secretion and trigger apoptosis in activated CD8+ Fas (CD95)+ T lymphocytes. Intern Immunol 2000;12:195-203.

29. Naji A. Induction of tolerance by intrathymic inoculation of alloantigen. Curr Opin Immunol 1996;8:704-9.

30. Wallis JP, Chapman CE, Orr KE, Clark SC, Forty JR. Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. TRansfusion 2002;42:1127-34.

31. Galel SA, Malone JM, Viele MK. Transfusion medicine. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. Wintrobe's clinical hematology. Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 836.

32. Pietersz RN, Steneker I, Reesink HW. Prestorage leukocyte depletion of blood products in a closed system. Transfus Med Rev 1993;7:17-24.

33. Lane TA, Anderson KC, Goodnough LT, Kurtz S, Moroff G, Pisciotto PT, Sayers M, Silberstein LE. Leukocyte reduction in blood component therapy. Ann Intern Med 1992;117:151-62.

34. Dzik WH. Leukoreduction of blood components. Curr Opin Hematol 2002;9:521-526.

35. Claas FHJ, Smeenk RJT, Schimidt R, van Steenbrugge GJ, Eernisse JG. Alloimmuization against the MHC antigens after platelet transfusions is due to contaminating leukocytes in the platelet suspension. Exp Hematol 1981;9:84-9.

36. Perkins HA, Payne R, Ferguson J, Wood M. Non hemolytic febrile transfusion reactions. Quantitative effects of blood components with emphasis on isoantigenic incompatibility of leukocytes. Vox Sang 1966;11:578-99.

37. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH. Febril transfusion reaction: What blood component should be given next? Vox Sang 1982;42:318-21.

38. Sayers MH, Anderson KC, Goodnough LT, Kurtz SR, Lane TA, Pisciotto P, Silberstein LE. Reducing the risk for transfusion transmitted cytomegalovirus infection. Ann Intern Med 1992;116:55-62.

39. Bowden RA, Cays MJ, Schoch G, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, Banaji M, Haake R, Welk K, Fisher L, McCullough J, Miller W. Comparison of filtered blood (FB) to seronegative blood products (SB) for prevention of cytomegalovirus (CMV) infection after marrow transplant. Blood 1995;86:3598-603.

40. Narvios AB, Przepiorka D, Tarrand J, Chan KW, Champlin R, Lichtiger B. Transfusion support using filtered unscreened blood products for cytomegalovirus-negative allogeneic marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant1998;22:575-7.

41. Ratko TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund DT, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA; University Health System Consortium. Evidence based reccommendations fort he use of WBC-reduced cellular blood components. Transfusion 2001;41:1310-19.

42. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:9-13.

43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in Acute Organ-System-Failure. Ann Surg 1985; 202: 685-693.

44. Garner JS, Jarvis WR, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Inf Control 1988; 16: 128-140.

45. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: What does it mean clinically? Hematology 2005;10 (suppl 1):208-214.