

Transfüzyon İkileminin Çözümü: Doku Oksijenasyonu ve Kritik Hemoglobin

Büşra Tezcan¹, Nejla Mendil Erdoğan¹, Özcan Erdemli²

¹Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Ankara, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Ankara, Türkiye

ÖZET

Anemi hem perioperatif dönemde hem de yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan, mortalite, morbidite, hastanede kalım süreleri ve maliyeti arttıran ciddi bir sağlık sorunudur. İlk kan bankasının kurulduğu 1921 yılından beri sıklıkla transfüzyonla tedavi edilmekteyken transfüzyonun enfeksiyöz ve non enfeksiyöz komplikasyonlarının fark edilmesi, maliyeti arttırıcı etkisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte gerçek transfüzyon endikasyonları çeşitli klinik durum ve hasta profillerinde sorgulanmaya başlamış ve bu konudaki çalışmalar son yıllarda hızla artmıştır. Akciğerlerle birlikte kardiyovasküler sistem ve özellikle kanın asıl görevi hücrelere aerobik metabolizma aracılığıyla enerji üretebilmeleri için oksijen taşımaktır. Dolayısıyla transfüzyon; ciddi komplikasyonları düşünülerek, perioperatif dönem ve yoğun bakımda anemi nedeniyle doku oksijenasyonu bozuluyorsa uygulanması gereken bir tedavi şekli olmalıdır. Yani doku oksijenasyon bozukluğunun tespiti bu hastalarda transfüzyon ve anemi ikilemini çözecek etkili bir anahattır. Bu makalede bu ikilemin çözümünde doku oksijenasyonunun önemi, tespiti ve kritik hemoglobin değeri kavramları gözden geçirilecektir.

Anahtar sözcükler: kan transfüzyonu, doku oksijenasyonu

THE SOLUTION TO THE TRANSFUSION DILEMMA: TISSUE OXYGENATION AND CRITICAL HEMOGLOBIN

ABSTRACT

Anemia is a common and serious health problem both among patients undergoing surgery and among those in intensive care units. It is associated with increased patient morbidity and mortality, length of hospital stay and costs. However blood transfusion has been used to treat anemia since the establishment of the first blood donor service in 1921, real transfusion indications are indications are being questioned in various clinical conditions and patient profiles because of the infectious and noninfectious complications and cost increasing effects. Based on this knowledge, studies on this subject have increased rapidly in recent years. The Lungs and particularly the circulatory system are responsible for transporting oxygen to the cells to produce energy through the aerobic metabolism. Therefore, transfusion should be chosen as the treatment modality for decreased tissue oxygenation due to anemia in the perioperative period and intensive care. Determination of the disruption of oxygen supply to the tissues is the key point that may solve the critical dilemma of transfusion and anemia. In this article, the importance and determination of tissue oxygenation in solving this dilemma and the term 'critical hemoglobin value' will be reviewed.

Key words: blood transfusion, tissue oxygenation

Anemi perioperatif dönemde sık karşılaşılan ve hastane morbidite ve mortalitesini arttıran ciddi bir sağlık problemidir. Klinisyenlerin anemi problemini mortalite ve morbiditeyi aynı ölçüde arttıran diğer faktörler kadar dikkate almamasının bir nedeni kan transfüzyonu gibi "basit" bir çözümünün olduğunun düşünülmesi olabilir. Oysa ki kan transfüzyonunun olası komplikasyonları ve maliyet yükü günümüzde ciddiyeti gittikçe daha iyi anlaşılabilir bir sorun haline gelmiştir. Hem aneminin hem de transfüzyonun morbidite ve mortaliteyi

arttırıcı faktörler olduğunun bilinmesiyle beraber; özellikle perioperatif dönemde, aneminin hangi noktadan sonra transfüzyonla tedavi edileceğinin belirlenmesi bu sorunların komplikasyonlarını minimize edecektir (1).

Oksijenin kullanıldığı aerobik metabolizma dokularda enerji üretiminin temel yoludur. Buna rağmen dokularda oksijen depolama sistemi bulunmaz ve oksijenin hücrelere ulaştırılması konvektif ve difüzyon mekanizmalarıyla sağlanır. Kan, oksijeni taşıyarak konveksiyona, yani oksijenin hücrelere ulaştırılmasına katkıda bulunur (2). Deniz seviyesinde, solunan havadaki oksijenin parsiyel basıncı

160 mmHg düzeyindeyken, konveksiyonla alveolokapiller membrana kadar ulaşan ve difüzyonla bu membrandan geçerek kanla taşınmaya başlayan oksijenin sistematik dolaşımdaki basıncı 100 mmHg'ya kadar düşer. Hücre zarından tekrar difüzyonla giren oksijenin hücre içindeki basıncı 40 mmHg altındadır. Oysa ki mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun devam ettirilmesi için çok daha düşük oksijen basınçları da yeterli olabilmektedir. Aradaki bu fark kanın oksijen içeriğinin herhangi bir nedenle düşmesi durumunda organizmayı korur (3).

Vücuttaki tüm hücrelere ulaşan oksijen miktarı "oksijen sunumu (DO₂)" olarak da adlandırılabilir ve sağlıklı genç erişkinde 800-1200 ml/dk'dır. Mitokondrilerde tüketilen oksijen ise "oksijen tüketimi (VO₂)" olarak bilinir, 200-300 ml/dk'dır. Oksijen ekstraksiyon oranı ise oksijen tüketiminin sunumuna oranı olup dokudan dokuya değişmekle birlikte ortalama değeri %20-30'dur. Eğer sunum herhangi bir nedenle azalmaya başlarsa tüketim; mitokondride enerji üretimi için gerekli olan oksijen basıncının hücreye ulaştırılan oksijen basıncına göre oldukça düşük oluşu nedeniyle ilk aşamada etkilenmez. Oksijen sunumu, yani hücreye ulaşan kandaki oksijen parsiyel basıncı düşmeye devam ederse, bir noktadan sonra tüketim de etkilenir ki bu noktaya "oksijen tüketiminin sunum bağımlı hale geldiği nokta" ya da "kritik DO₂" denir ve doku oksijenasyonunun bozulmaya başladığı noktadır (3).

Dokulara sunulan oksijen miktarının iki ana belirleyicisi; kanın konveksiyonla hücreye ulaşması için itici bir güç oluşturan kardiyak atım miktarı (CO) ve arteriel kanın oksijen içeriğidir. Arteriel kandaki oksijenin %97-98'i hemoglobine bağlanarak, kalan kısmı ise plazmada erimiş olarak taşınır. Sonuç olarak; kardiyak atım, kandaki hemoglobin düzeyi, hemoglobinin oksijenle doygunluk derecesi (SaO₂) hücreye ulaşan oksijeni belirler. Bunlardan herhangi birindeki azalma hipoksi nedenidir ve hipoksi oluşma nedenine göre tedavi edilmelidir (4).

Hemoglobindeki azalmaya bağlı hipoksi, "anemik hipoksi" olarak adlandırılabilir. Anemik hipoksiye bağlı olarak doku oksijenasyonunun bozulması, yani global oksijen tüketiminin etkilenmesi gerçek kan transfüzyonu endikasyonudur (5). Oysa Hebert ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde 18 ayrı çalışma değerlendirilmiş ve bu çalışmaların sadece 5 tanesinde transfüzyon sonrasında global oksijen tüketiminin arttığı sonucuna ulaşıldığı gösterilmiştir (6).

Ayrıca kan transfüzyonu yapılmaksızın majör cerrahi geçiren Yehova Şahitleri'nin cerrahi sonuçlarını değerlendiren bir metaanalizde de 1404 operasyonun ancak %1,4'ünde anemi ilişkili mortalite saptanmıştır (7). Bu sonuçlar

transfüzyon komplikasyonları da göz önüne alınırsa kan transfüzyonlarının büyük kısmının gereksiz olabileceğini düşündürmektedir.

Kritik hemoglobin değeri

Doku oksijenasyonunun bozulmaya başladığı, global oksijen tüketiminin sunum bağımlı hale geldiği "kritik DO₂" aşamasındaki hemoglobin değeri "kritik hemoglobin değeri" olarak adlandırılabilir ve transfüzyon kararı verilirken; bu hemoglobin değerinin belirlenebilmesi önemlidir (8). Meier ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada hemodilüsyon sağlanarak anemik hipoksi oluşturulan deneklerde, kritik hemoglobin düzeyine ulaşıldığında hemodinamik dekompanseasyon, laktat ve katekolamin düzeylerinde artış görülmüş ve kan transfüzyonu yapılmaması durumunda denekler 3 saat içinde ölmüşlerdir (9).

Doku oksijenasyonunun bozulmaya başladığı nokta ve kritik hemoglobin değerinin belirlenmesi, oksijen kullanımının şartlara, dokuya ve kişiye göre değişmesi nedeniyle zor olabilir (10).

Kritik hemoglobin değerinin koşullara göre değişimi

Kritik hemoglobin değerini yükselten koşullar

Perioperatif dönemde hipovolemi, koroner arter hastalığı, sepsis ve solunum yetmezliği kritik hemoglobin değerini yükselten koşullar arasındadır. Hipovolemi ve koroner arter hastalığı; anemiye toleransı sağlayan kompensasyon mekanizmalarından olan kardiyak output artışını sınırladıkları için, solunum yetmezliği hemoglobin saturasyonunu etkilediği için, sepsis ise doku oksijen tüketimini arttırdığı için daha yüksek hemoglobin değerlerinde oksijen tüketiminin sunum bağımlı hale gelmesine neden olurlar (11,12,13,14). Yüksek ateş, ağrı ve stres de oksijen ihtiyacını arttırarak anemi toleransını azaltabilir (15).

Kritik hemoglobin değerini düşüren koşullar

Hiperoksemi, kas gevşemesi, kronik anemi ve hafif hipotermi anemiye toleransı arttırır Hiperoksemi durumunda plazmada erimiş halde bulunan oksijen miktarı artar. Feiner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %100 oksijenle solutulan denek hayvanlarında, hemoglobin 7 g/dl'ye düşürüldüğünde plazmadaki erimiş oksijenin global oksijen tüketiminin %47'sini, hemoglobin 3 gr/dl olduğunda ise %74'ünü karşılayabildiği gösterilmiştir (16). Kronik anemi, 2,3 difosfogliserat düzeylerinde adaptif bir yükselmeye neden olduğu için akut anemi toleransını da arttırır (17). Kas gevşemesi ve hipotermi ise oksijen ihtiyacını azaltarak kritik hemoglobin değerini düşürürler (18, 19).

Anestezi derinliğinin anemi toleransına etkisi çift yönlü olarak değerlendirilebilir. Anestezik ajanlar doku oksijen tüketimini azaltarak kritik hemoglobin eşiğini yükseltirken diğer yandan da akut anemiye kardiyak kompensatuar mekanizmaları bozar ve anemi toleransını negatif yönde etkilerler (20).

Akut anemide normovolemiyi sağlamak için seçilen infüzyon sıvılarının kritik hemoglobin değerine etkisi tartışmalıdır. Akut kan kaybında kristalloidlerin yüksek oranda kullanılması gerekir ve bu durumda kapiller membrani 20-30 dakikada geçerek ödeme neden olabilirler. Böylece doku oksijenasyonunu bozarak anemi toleransını azaltırlar. Diğer taraftan plazma viskozitesindeki azalma venöz dönüşü artırarak akut anemideki hemodinamik kompensasyonu kolaylaştırırken, artmış viskozite de mikrovasküler kollapsı önler (21,22).

Kritik hemoglobin değerinin dokulara göre değişimi

Farklı dokuların anemiye toleransı, dolayısıyla kritik hemoglobin değeri farklıdır. Çünkü dokuların oksijen gereksinimleri, oksijen kullanım oranları ve akut anemide gerçekleşen kanın redistribüsyonu nedeniyle kan akımları da değişmektedir (23,24). Akut anemide kardiyak outputun artışıyla başlayan kompensasyon mekanizması kanın beyin ve kalp gibi vital organlara yönlendirilmesiyle devam eder (25,26). Dinlenme durumunda kalpteki oksijen kullanım oranı %50 oranında olduğundan ilerleyen anemide oksijen sunumu öncelikle kardiyak output ve koroner kan akımı artışıyla korunur. (25,27) Von Bommel ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada böbrekler için kritik hematokrit değeri %38 olarak bulunmuş, bağırsak oksijenasyonunun %17 olan hematokrit düzeyinde bozulmaya başladığı, myokardın ise ancak hematokrit %8,7'ye düştüğünde hipoksiden anlamlı derecede etkilendiği gösterilmiştir (28). Yine Lauscher P ve arkadaşlarının bu konuda yaptığı bir çalışmada global oksijen sunum ve tüketiminin belirlenmesinin her dokunun anemi toleransını belirlemede yeterli olmadığı, global tüketimin sunum bağımlı hale ancak hemoglobin 2,7 g/dl'ye düştüğünde geldiği, oysa böbrek ve iskelet kas dokusunun hemoglobin 6-7 g/dl iken doku hipoksi bulgusu gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada kalp, beyin ve karaciğer global tüketimin sunum bağımlı hale geldiği kritik hemoglobin değerine yakın hemoglobin düzeylerinde (3,5-5 g/dl) hipoksiden anlamlı derecede etkilenmiştir (26).

Weiskopf RB ve arkadaşları hemoglobinin 5,7 g/dl düzeyinde olduğu bilinçli gönüllülerde kognitif fonksiyonda azalma ve hafıza problemleri gözlemlenmişler, bu problemler

hemoglobin değerinin yükseltilmesiyle düzelmiştir (29). MacLaren AT ve arkadaşlarının çalışmasında ise uyanık anemik ratların serebral korteksinde HIF-1 α (Hypoxia Inducible Factor- 1 α) ve VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) gibi hipoksi belirteçlerinin hemoglobin 6 g/dl düzeyindeyken arttığı bulunmuştur (30). Bu sonuçların Von Bommel J ve Lauscher P'nin çalışmalarında saptanan beyin kritik hemoglobin değerinden yüksek olmasının nedeni deneklerin uyanık olması ve beyindeki oksijen kullanımının bu durumda artması olarak yorumlanabilir.

Böbrekler; akut anemide iskelet kasıyla beraber kan akımı en çok azalan organ olduğu için hipoksiye oldukça duyarlıdır. Perioperatif dönemde %24'ün altındaki hematokrit değerlerinin böbrek yetmezliği riskini arttırdığı gösterilmiştir (31,32).

Kritik hemoglobin değerinin kişiye göre değişimi

Kalbin oksijen ekstraksiyon oranı oldukça yüksektir; myokard, koroner dolaşım ile sunulan oksijenin %60 – 75'ini kullanır (33,34,35,36) Bu nedenle kalbin anemiye adaptasyonu daha çok vazodilatasyonla sağlanır, koroner damarlar vazodilatasyon kapasitesi yüksek damarlardır. Koroner stenoz durumunda bu kapasite etkilendiği için oksijen sunumu daha yüksek hemoglobin seviyelerinde bozulmaya başlar (37). 2082 koroner arter hastasının dahil edildiği CADILLAC çalışmasında; hematokritin %37'nin altında olması durumunda, 30 günlük ve 1 yıllık kardiyak ve nonkardiyak mortalitenin, inme insidansının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (38). Karkouti K ve arkadaşlarının kardiyopulmoner baypas geçiren 3500 hastayı değerlendirdikleri çalışmada preoperatif hemoglobin değerinin 12,5 g/dl altına indikçe, postoperatif dönemde hastane ölümü, inme ve akut böbrek yetmezliği oranlarının yükseldiği, 3003 hastayı inceledikleri başka bir çalışmalarında ise kardiyopulmoner baypas sırasındaki %17-29'luk hematokrit değerleri arasında bu değerdeki her %1'lik düşmede inme insidansının %10 arttığı bulunmuştur (39,40).

Ciddi aortik darlığı olan hastalarda yapılan bir çalışmada 9 gr/dl altındaki hemoglobin değerlerinin tehlikeli olabileceği gösterilmiştir (41). Mitral kapak yetmezliği olan hastaları inceleyen bir çalışmada ise atrial fibrilasyon olsa dahi 10 g/dl olan hemoglobin düzeyinin iyi tolere edildiği saptanmıştır (42).

Kardiyovasküler hastalığı olmayan 65 yaş üzeri hastaların anemiye toleransının incelendiği bir çalışmada 11,6 g/dl olan ortalama hemoglobin düzeyi hemodilüsyonla birlikte 8,8 g/dl'ye düştüğünde kardiyak output ve

oksijen ekstraksiyon oranının artmasıyla birlikte oksijen tüketiminin stabil tutulabildiği ve bazı hastalarda V5'de hafif bir ST segment çökmesi geliştiği görülmüştür (43). Von Woerkens ve arkadaşları 84 yaşındaki bir Yehova Şahidi'nde hemoglobin ancak 4 g/dl'ye düştüğünde global oksijen tüketiminin etkilendiğini bildirmişlerdir (44).

Doku oksijenasyonunun takibi

Eritrositlerin dokunun yeterli düzeyde oksijenlenmesini sağlayan en önemli faktörlerden biri olduğu düşünüldüğünde, eritrosit transfüzyonunun gerçek endikasyonunun anemiye bağlı doku oksijenasyon bozukluğu olduğu sonucuna ulaşılabilir. Bu nedenle doku oksijenasyonunun takibi oldukça önemlidir.

Günümüze kadar yapılan konuyla ilgili çalışmalara bakıldığında; araştırmacıların doku oksijenasyonunun takibinde çeşitli parametrelerin kullanımını önerdikleri görülmektedir. Bu parametreler, global ve rejyonel parametreler olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Global parametreler

Venöz oksijen saturasyonu

Venöz oksijen saturasyonu, global oksijen sunum ve tüketim dengesini gösterir(45). Pulmoner arter katateri aracılığıyla elde edildiğinde tüm vücudun oksijenasyonu hakkında fikir verebilir ve "mixed venöz oksijen saturasyonu" olarak adlandırılır (46). Mixed venöz oksijen saturasyonunun normal değeri %65-75 arasındadır (47).

Pulmoner arter kataterinin olası komplikasyonlarına bağlı olarak günümüzde kullanımının azalmasıyla birlikte santral venöz kataterden elde edilen "santral venöz oksijen saturasyonu"nun mixed venöz oksijen saturasyonunu kısmen yansıtabileceği düşünülmüş ve global doku oksijenasyonunun takibinde kullanılması önerilmiştir (48,49,50) Beyin dokusu diğer dokulara göre daha fazla oksijen kullandığı için sağlıklı, genç erişkindeki normal değerinin mixed venöz oksijen saturasyonundan %2-5 daha düşük olduğu kabul edilmektedir (50,51).

Anemi dışında; arteriel oksijen saturasyonunda düşüş, oksijen tüketiminde artış ve kardiyak outputta düşüş de venöz oksijen saturasyonunu düşürebilir. Ayrıca normal değerlerinde de mikrosirkülatur veya mitokondrial yetmezliğe bağlı doku hipoperfüzyonunun bulunabileceği akılda tutulmalıdır (52,53).

Santral venoarteriel karbondioksit farkı

Dokularda üretilen karbondioksitin kan akımıyla yeterli düzeyde atılabildiğini göstererek global doku perfüzyonu

hakkında fikir verir. Venöz oksijen saturasyonu ile birlikte takip edildiğinde değeri artar ve 5 mmHg üzerinde olması doku oksijenasyonunun bozulduğunu gösterir (54).

Arteriel laktat düzeyi

Anaerobik metabolizmanın son ürünü olan laktatın arteriel kanda artmasının bir nedeni hipoksi olsa da karaciğerde laktat metabolizmasının herhangi bir nedenle bozulmasına bağlı olarak laktatın kandan uzaklaştırılmaması da laktat düzeyini yükseltir (55,56).

Laktat pirüvat oranı

Laktat düzeyinin doku metabolizmasından da etkilenmesi nedeniyle anaerobik yolla enerji üretiminin diğer bir sonucu olan pirüvat düzeyindeki azalmadan da yola çıkılarak dokudaki laktat pirüvat oranı değerlendirilebilir. Bu oranın 20'nin üstünde olması enerji üretiminde anaerobik glikolizin kullanıldığını yani hipoksinin söz konusu olduğunu gösterir (57).

Dokudaki laktat pirüvat oranı mikrodializ yöntemiyle ölçülebilmektedir. Bu yöntemde; 0,2-0,5 mm çapındaki diyaliz tüpü dokuya gömülerek yerleştirilir ve interselüler boşluktaki çeşitli bileşenler konsantrasyon gradientine bağlı olarak gerçekleşen basit difüzyon sonucunda irrigasyon sıvısı içinde biriktirilebilir. Nörolojide, intoksikasyonlarda, laktat pirüvat oranının değerlendirilmesinde kullanılan güncel bir yöntemdir (58,59).

Baz açığı, anyon açığı, pH gibi kan değerleri de global doku oksijenasyonu hakkında fikir verebilir.

Methemoglobin

Akut anemide üretilen NO önemli bir sağkalım mekanizmasıdır. Hem perivasküler dokuda artmış NO'le hemoglobinin direkt oksidasyonu, hem de vasküler kompartmanda artmış deoksihemoglobin nitrit redüktaz aktivitesiyle akut anemideki NO üretimi sırasında methemoglobin oluşur. Bu durumda; methemoglobin, adaptif mekanizmaların aktivasyonunu, yetersiz oksijen sunumu ve doku hipoksisini işaret ediyor olabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda methemoglobinin insanlarda yararlı bir anemik stres belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (60,61).

Rejyonel parametreler

Gastrik intramukozal pH, Gastrointestinal kanal doku oksijenasyonu, sublingual mikrosirkülasyon

Anemi, kardiyak yetmezlik, sepsis gibi nedenlerle oluşan doku perfüzyon bozukluğunda doku dizoksisine bağlı sistemik bulgular henüz ortaya çıkmadan bazı organ sistemlerinin oksijenasyonu bozulur. Gastrointestinal kanal, kanın redistribüsyonu nedeniyle perfüzyonu ve oksijenasyonu

erken bozulan organ sistemlerindedir (62,63,64). Gastrik intramukozal pH'nın, tonometri, lazer doppler flowmetri ve spektrofotometri gibi yöntemlerle gastrointestinal kanal mukoza oksijenasyonunun monitorizasyonu, diğer dokularda oksijenasyonun bozulmaya başladığını gösterebilir (65, 66, 67, 68) Ayrıca sublingual mikrosirkülasyonu; kapnometri, Orthogonal Polarization Spectral, Sidestream Dark Field İmaging gibi güncel yöntemlerle değerlendirilmesi perfüzyon defektinin habercisi olarak tedaviyi ve transfüzyon kararını belirleyebilir (69,70,71).

Spektroskopi

Doku oksijenasyonunu ışık emilim verilerinden yola çıkarak eşzamanlı ve noninvazif şekilde gösterebilen çeşitli spektroskopi metodları arasında Near Infrared Spektroskopi (NIRS), Rezonans Raman Spektroskopisi, Near Infrared Raman Spektroskopisi sayılabilir. NIRS, klinikte özellikle serebral doku oksijenasyonunun monitorizasyonunda kullanılmaktadır ve dilüsyonel aneminin serebral etkilerini izleyerek transfüzyon kararının verilmesinde de yarar sağlayabilir (72,73).

Kaynaklar

1. Ajay Kumar MD. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. Cleveland Clinic Journal of Medicine Nov 2009;76:4 (112-117)
2. R M Leach, D F Treacher. Oxygen transport – 2. Tissue hypoxia. BMJ Nov 14, 1998;317:1370–1373
3. Rolland N, Pittman. Regulation of tissue oxygenation. Morgan & Claypool Life Sciences 2011.
4. Zander R. The oxygen status of arterial human blood. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1990;203:187-96.
5. Meier J, Müller M.M, Lauscher P. Perioperative red blood cell transfusion: Harmful or beneficial to the patient? Transfus Med Hemother 2012;39:98-103.
6. Hebert PC, Mc Donald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. Crit Care Clin 2004;20:225-35.
7. Kitchens CS. Are transfusions overrated? Surgical outcome of Jehovah's Witnesses. Kitchen CS. Am J Med 1993;94:117-9.
8. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M et al. Human Cardiovascular and Metabolic Response to Acute, Severe Isovolemic Anemia. JAMA 1998;279:217-221.
9. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wölkhammer S, Habler OP. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. Anesthesiology 2004;100:1337.
10. Du Pont-Thibodeau G, Harrington K, Lacroix J. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients. Ann Intensive Care 2014;2:4:16
11. Fakhry SM, Fata P. Crit Care. How low is too low? Cardiac risks with anemia. Crit Care 2004;8(Suppl 2): S11–4.
12. Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis. An evidence-based review. Crit care Med 2004;32:S542-7.
13. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D. Response of Critically Ill Patients to Treatment Aimed at Achieving Supranormal Oxygen Delivery and Consumption. Chest 1993;103:886-95.
14. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. Chest 2001;120:1262–70.
15. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1992 Mar 1;116:393-402.

Transkutanöz gaz ölçümleri

Doku karbondioksit ve oksijen parsiyel basınçlarının fiberoptik, polarografik sistemlerle ve fosforesans quenching yöntemiyle ölçülmesi esasına dayanır (74,75,76,77)

Sonuç olarak; anemi, kardiyak yetmezlik veya akciğer problemleri gibi herhangi bir nedenle oksijen sunumu azalmaya başladığında; hem dokulardaki oksijen tüketim miktarının kanla taşınan ve dokuya sunulan oksijen miktarının oldukça altında olması, hem de çeşitli adaptasyon mekanizmaları sayesinde; hücrelerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için gerekli oksijenasyon belli bir noktaya kadar korunabilir. Bu noktanın hastaya, dokuya ve koşullara göre değişebildiğinin bilinmesi, günümüzde fizyolojik transfüzyon kriterlerinin hemoglobin bazlı transfüzyon kriterlerinin yerini hızla almasına neden olmaktadır. Kan transfüzyon komplikasyonları da göz önüne alınırsa transfüzyon kararı verilmeden önce hastanın akut normovolemik anemiye adaptasyonu desteklenmeli, ancak doku oksijenasyon bozukluğu saptandığında kan transfüzyonu tercih edilmelidir.

16. Feiner JR, Finlay-Morreale HE, Toy P, Lieberman JA. High oxygen partial pressure decreases anemia-induced heart rate increase equivalent to transfusion. Anesthesiology 2011;115:492-8.
17. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology 1996;84:732-47.
18. Vernon DD, Witte MK. Effect of neuromuscular blockade on oxygen consumption and energy expenditure in sedated, mechanically ventilated children. Critical Care Medicine 2000;28:1569–71.
19. Perez-de-Sa V, Roscher R, Cunha-Goncalves D, Larsson A, Werner O. Mild hypothermia has minimal effects on the tolerance to severe progressive normovolemic anemia in Swine. Anesthesiology 2002;97:1189–97.
20. Noldge GF, Priebe HJ, Geiger K. Splanchnic Hemodynamics and Oxygen Supply During Acute Normovolemic Hemodilution Alone and With Isoflurane-Induced Hypotension in the Anesthetized Pig. Anesth Analg 1992;75:660-74.
21. Tsai AG, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. Biorheology 2001;38:229-37.
22. Messmer K, Sunder-Plassmann L. Hemodilution. Prog Surg 1974;13:208-45.
23. Van Woerkens EC, Trouwborst A, Duncker DJ, Koning MM, Boomsma F, Verdouw PD. Catecholamines and regional hemodynamics during isovolemic hemodilution in anesthetized pigs. J Appl Physiol 1992;72:760-9.
24. Fan FC, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. Am J Physiol 1980;238:H545-52.
25. Jan KM, Chien S. Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization. Am J Physiol 1977;233:106-13.
26. Lauscher P, Kertscho H, Schmidt O, Zimmerman R, Rosenberger P, Zacharowski K, Meier J. Determination of organ-specific anemia tolerance. Crit Care Med 2013;41:1037-45.
27. Zuurbier CJ, Van Iterson M, Ince C. Functional heterogeneity of oxygen supply -consumption ratio in the heart. Cardiovasc Res 1999;44:488-97.
28. Van Bommel J, Siegemund M, Henny Chp. Heart, kidney and intestine have different tolerances for anemia. Transl Res 2008;151:110-7.

29. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002;96:871-7.
30. McLaren AT, Marsden PA, Mazer CD, Baker AJ, Stewart DJ, Tsui AK et al. Increased expression of HIF-1 α , nNOS, and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R403-14.
31. Johannes T, G.Mik E, Nohe B, Ince C. Acute decrease in renal microvascular PO₂ during acute normovolemic hemodilution. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 Feb;292(2):F796-803.
32. Waelgard L, Dahl BM, Kvarstein G, Tonnesen TI. Tissue gas tensions and tissue metabolites for detection of organ hypoperfusion and ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:2009.
33. Fan F-C, Chen RYZ, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol* 1980;238:545-52.
34. Murray JF, Escobar E, Rapaport E. Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia. *Am J Physiol* 1969;216:638-42.
35. Murray JF, Rapaport E. Coronary blood flow and myocardial metabolism in acute experimental anaemia. *Cardiovasc Res* 1972;6:360-367.
36. Brazier J, Cooper N, Maloney JV Jr, Buckberg G. The adequacy of myocardial oxygen delivery in acute normovolemic anemia. *Surgery* 1974;75:508-16.
37. Lindner JR, Skyba DM, Goodman NC, Jayaweera AR, Kaul S. Changes in myocardial blood volume with graded coronary stenosis. *Am J Physiol* 1997;272:H567-75.
38. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *Coll Cardiol*. 2004;4:44:547-53.
39. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: A multicenter cohort study. *Circulation* 2008;29:117:478-84.
40. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Federko L, Wijeyesundera D et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1381-7.
41. Licker M, Ellenberger C, Murith N et al. Cardiovascular response to acute normovolaemic haemodilution in patients with severe aortic stenosis: assessment with transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia* 2004;59:1170-7.
42. Spahn DR, Seifert B, Pasch T, Schmid ER. Haemodilution tolerance in patients with mitral regurgitation. *Anaesthesia* 1998;53:20-4.
43. Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB et al. Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesthesia and Analgesia* 1996;82:681-686.
44. Van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesthesia and Analgesia* 1992;75:818-21.
45. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Critical Care* 2010;14:213
46. Whitener S, Konoske R, Mark JB. Pulmonary artery catheter. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28:323-35.
47. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 7:204-11.
48. Reinhart K, Bloss F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:259-63.
49. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2006;10:R158.
50. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:263-8.
51. Reinhart K, Kuhn H Jr, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:1572-8
52. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. *Crit Care Nurs Clin N Am* 201;23:149-69.
53. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;1:184:514-20.
54. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical Care* 2010;14:R193.
55. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. Jan 1992;20:80-93.
56. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med*. Jul 1994;97:47-54.
57. Reinstrup P, Ståhl N, Møllergaard P, Uski T, Ungerstedt U, Nordström CM. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery* 2000;47:701-10.
58. Hutchinson PJ, O'Connell, MT, Al-Rawi PG, Maskell LB, Kett-White R, Gupta AK, Richards HK, Hutchinson DB, Kirkpatrick PJ, Pickard JD. Clinical cerebral microdialysis: a methodological study. *J Neurosurg* 2000;93:37-43.
59. Konstantinos T, Apostolos K, Georgios P. Intraperitoneal microdialysis as a monitoring method in the intensive care unit. *Int Surg*. 2014;99:729-33.
60. Hare GM, Tsui AK, Crawford JH. Is methemoglobin an inert bystander, biomarker or a mediator of oxidative stress- The example of anemia? *Redox Biol*. 2013;26:1:65-9.
61. Hare GM, Mu A, Romaschin A. Plasma methemoglobin as a potential biomarker of anemic stress in humans. *Can J Anaesth* 2012;59:348-56.
62. Schumacker P, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987;13:223-9.
63. Rowell LB, Detry JM, Blackmon JR, Wyss C. Importance of the splanchnic vascular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol* 1972;32:213-20.
64. Mc Cuskey RS. Hepatic and splanchnic microvascular responses to inflammation and shock. *Hepatogastroenterology* 1999;46(Suppl 2):1464-7.
65. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-9.
66. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10.
67. Ahn H, Ivarsson LE, Johansson K, Lindhagen J, Lundgren O: Assessment of gastric blood flow with laser Doppler flowmetry. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1203-10.
68. Leung FW, Morishita T, Livingston EH, Reedy T, Guth PH: Reflectance spectrophotometry for the assessment of gastroduodenal mucosal perfusion. *Am J Physiol* 1987;252:797-804.
69. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:1639-44.
70. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1999;5:1209-12.
71. Baron BJ, Dutton RP, Zehtabchi S. Sublingual capnometry for rapid determination of the severity of hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007;62:120-4.
72. Cem A, Serpil UO, Fevzi T. Efficacy of near-infrared spectrometry for monitoring the cerebral effects of severe dilutional anemia. *Heart Surg Forum* 2014;17:154-9.
73. Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: an alternative transfusion trigger? Torella F, Haynes SL, McCollum CN. *Vox Sang* 2002;83:254-7.
74. Hopf HW, Hunt TK. Comparison of Clark electrode and optode for measurement of tissue oxygen tension. *Adv Exp Med Biol* 1994;345:841-47.
75. Clark LC. Monitor and control of blood and tissue oxygen measurements. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1956;2:41-8.
76. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Ausman JI. Brain tissue oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH during hypothermic circulatory arrest. *Surg Neurol* 1996;46:75-9.
77. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27:1369-77.