

## İÇİNDEKİLER

Prenatal ve Perinatal İmmünohematoloji İzlem ve Yaklaşım Rehberi	2
<i>Prof. Dr. Gülyüz Öztürk</i>	
Otolog Transfüzyon Yöntemlerinden Perioperatif Salvage ve Normovolemik Hemodilüsyon	5
<i>Dr. Yasemin Heper</i>	
Güvenli Donör Kimdir?	11
<i>Uzm. Dr. Nil Banu Pelit</i>	
Kan Nedir? Nasıl ve Nerede Yapılır?	13
<i>Prof. Dr. Mahmut Bayık</i>	

## Sevgili Kan Bankacılar,

Dernek Yönetimi olarak 2008 yılının tüm kan bankası çalışanlarına mutluluk getirmesini diliyoruz. Kan bankacılığı ile ilgili gelişmeler baş döndürücü bir şekilde hızlı geliyor. Yeni Kanun yayınlandıktan beri yönetmeliğin oluşmasını bekliyoruz.

Bu sayımızda değerli bilim adamlarımız Damla için yine çok güzel yazılar gönderdi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi ve Kan Merkezi sorumlusu Prof. Dr. Gülyüz Öztürk bizler için “**Prenatal ve Perinatal İmmünohematoloji İzlem ve Yaklaşım Rehberi**” Başlıklı yazıyı derledi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalından Yar. Doç. Dr. Yasemin Heper “**Otolog Transfüzyon Yöntemlerinden Perioperatif Salvage ve Normovolemik Hemadilüsyon**” konusunda yazdı.

Acıbadem Sağlık Grubu Hastanelerinin Transfüzyon Merkezleri koordinatörü Uzm. Dr. Nil Banu Pelit çok önemli bir konu olan kan bağışçıları hakkında konu başlığı “**Güvenli Donör Kimdir?**” olan yazısında ülkelerdeki güvenli bağışçı oranları nedir? ve yüzde yüz güvenli bağışçıya sahip ülke veya ülkeler var mı? sorularını bizim için cevaplıyor.

Türkiye Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Başkanı Prof. Dr. Mahmut Bayık bağışçılık sistemi ve kemik iliğini de kapsayan “**Kan Nedir? Nasıl ve Nerede Yapılır?**” başlıklı yazısıyla bizleri aydınlatıyor.

Sevgili arkadaşlar bizlere [www.kmtd.org.tr](http://www.kmtd.org.tr) ve [www.kan.org.tr](http://www.kan.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

Hepiniz sağlıklı kalın, görüşmek üzere.

**Dr. Ramazan ULUHAN**

*Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği  
H. Başkanı*



# Prenatal ve Perinatal İmmünohematoloji İzlem ve Yaklaşım Rehberi

► Prof. Dr. Gülyüz Öztürk\*

Bütün tıp dünyasındaki gelişme ve iyileştirmelerin motivasyonu daha sağlıklı bir yaşamın sağlanabilmesidir. 1901’de ilk kan grubu tanımlamasından sonra başlayan günümüz modern Transfüzyon Tıbbı anlayışına ulaşıncaya kadar geçen süreç kendi içinde hızlı ancak uygulamalarda zorlu bir geçiş döneminin ifadesi olmuştur.

Elli yıl önce Rh hemolitik hastalığı yenidoğan ve fetusun en önemli perinatal ölüm nedeni olarak tanımlanmaktaydı. Rh- alloimmünize hamileliklerde fetal ölüm oranı %25 iken etkilenmiş yenidoğanların 1/3’inin doğumdan kısa süre sonra öldüğü belirlenmişti. Bu yüksek oranlar fetal transfüzyon, amniosentez, ultrasonografi, orta serebral arter kan akımı ölçümü, ce Rh-immünoproflaksisi araştırma ve uygulamalarının temelini oluşturmuştur. Günümüzde halen yapılan tüm çalışmalar öncelikle Rh ve alt grupları için olmakla birlikte yenidoğan hemolitik hastalığına neden olabilecek diğer alloimmünizasyonların da belirlenebilmesini amaçlamaktadır. Serolojik testlerdeki gelişmelerin uygulama yöntemi ve protokollerinin standardize edilmesi bu testlerin fetus için kullanılabilmesini sağlayacaktır. Bu anlamda testlerin metot ve uygulama protokollerinin standardizasyonu testlerin geliştirilmesi kadar önem taşımaktadır.

Bugün prenatal ve perinatal serolojik testlerle ilgili önerilerin bazıları için halen tartışmalar sürmektedir. Farklılıklar olmakla birlikte genel olarak RhIg uygulaması ile yenidoğanın hemolitik hastalığına karşı savaş Rh D için kazanılmış, diğer gruplar ile alloimmünizasyona bağlı olarak devam etmektedir. Şu an için yenidoğanın hemolitik hastalığının en sık rastlanan sebebi ABO uygunsuzluğudur.

## AMAÇ

Prenatal ve perinatal testler temel olarak dört başlıkta açıklanabilir:

1. Rh D negatif anne adayının tanımlanabilmesi,
2. Annede anlamlı antikorun varlığının tanımlanması ve izlenebilmesi,
3. Yenidoğanın hemolitik hastalığının tanı, izlem ve tedavisinde yardımcı olunabilmesi,
4. Rh D negatif anneden doğan yenidoğanın Rh tiplendirmesinin yapılabilmesi ve annede fetomaternal kanamanın araştırılarak ek doz RhIg uygulanabilmesinin

sağlanmasıdır.

## HAMİLELİKTE STANDART TESTLER

### Amaç

ABO ve Rh tanımlaması, hem ABO uygunsuzluğunda doğacak yenidoğana transfüzyon için kan seçimine yardımcı olacaktır hem de annenin RhIg hazırlığının yapılabilmesi için Rh D negatif annenin tanımlanmasını sağlayacaktır. Daha önce bakılmış olması dikkate alınmadan her hamilelikte, ilk başvuruda ABO-Rh kan grubunun bakılması gerekir.

### Alışlagelen (Rutin) Testler

ABO yönünden eritrosit ile serum veya plazma çalışılıp varsa önceki sonuçlarıyla karşılaştırılmalıdır. İşlemin kontrollü çalışılması özellikle anti-D ile aglutinasyon çalışmasında yanlış pozitif veya negatif sonucun alınmasını önleyebilir. Bu nedenle farklı bir anti-D reajeni ile ikinci kez çalışılması yanı sıra anne kanında otoaglutinasyon araştırılması önerilmektedir. Bu çalışma özellikle Rh D negatif annenin bol fetomaternal kanama nedeniyle üçüncü trimester ve doğumda yanlış Rh D pozitif bulunması durumunda işe yarayacaktır. Böyle bir saptamada asla mikroskopik değerlendirme ile karar verilmemelidir. Rh tiplendirmesi açıkça (2+) ve daha fazla aglutinasyon gösteriyorsa anne Rh pozitif olarak kabul edilir.

### Zayıf D Testi

Konu ile ilgili son rehberler Rh D negatif hamilede indirekt antiglobulin test (daha önce D<sup>u</sup> testi olarak isimlendirilmişti) ile zayıf D aglutinasyonunun saptanmasının gerekmediğini, pek çok zayıf D allel taşıyıcılarının D antijeni ile alloimmünizasyon geliştirmediklerini vurgulamaktadır. Ayrıca yüksek affiniteye sahip anti-IgM anti-D reajenlerle zayıf D’nin sıklıkla yakalanabileceği ileri sürülmektedir. D antijeninin eritrosit membranında normalden zayıf olarak saptanması sıklıkla mutasyon veya bazen de genin yeni düzenlenmesi (rearrangement: RhD ve RhCE’den farklılaşmış ikisini de bulunduran hibrid genin oluşması) sonucu gelişir. Missense mutasyonlar ise D antijeninin eritrosit membranını geçen kısmını (transmembran) etkiler ve eritrosit yüzeyinde D antijenine ait kısmın yüzey oranının az olmasından

sorumludur.

Bir çalışmada zayıf D prevalansının kan donörlerinde, beyaz ırkta %0.3 ve zencilerde ise %1.7 olduğu bildirilmekte diğer bir raporda ise bu oran %0.2 olarak verilmektedir. Yüksek afiniteye sahip monoklonal IgM anti-D reajenle yapılan çalışmada da prevalans %0.2 olarak verilmiştir. Buradan toplumdaki zayıf D oranı saptanarak zayıf D araştırması yapılmaksızın Rh D negatif hamilelerde RhIg uygulamasına karar verilebilir. RhIg uygulama kararı, ekonomik kaygının dışında kan ürünü olması nedeniyle önem taşır.

#### **Parsiyel D:**

Parsiyel D, hibrid genlerle missense mutasyonların şifrelediği D antijenin eritrosit membranı dışında kalan kısmında miktar azlığı olarak ifade edilebilir. Bazen zayıf D antijeni gibi tanımlanabilir. Ancak en önemli fark parsiyel D antijeni taşıyan bireyin normal D antijenine karşı alloimmünizasyon geliştirebilmesidir. Partial D antijeninde antijen konsantrasyonu farklılık gösterebilir, bazı eritrositlerde bulunmayabilir. Bazı bireylerde direk tanımlamada Rh D pozitif sonuç alınabildiği bildirilmektedir.

FDA tarafından lisanslı-ticari olarak hazırlanmış monoklonal IgM anti-D ile parsiyel D olgularından en sık rastlanan DVI varyantı direkt aglütinasyon vermezken DII, DIII, DIV varyantı direkt aglütinasyon verir. DVa, DFR, Dbt, ve Ro eritrositlerle aglütinasyon reaksiyonu değişkendir.

Sonuçta Parsiyel D antijeni tanımlanmış anne adaylarının Rh D alloimmünizasyonu yönünden Rh D negatif gibi izlenmesi gereklidir. Bu konuda yine önemli bir vurgu fetomaternal kanama olasılığı nedeniyle zayıf D ve parsiyel D olgularında mikroskopik değerlendirmenin asla yapılmaması gerektiği konusudur. Anne adayı RhIg almışsa fetomaternal kanama olasılığını araştırmak için doğum sırasında anne kanında HbF taşıyan fetal eritrositleri tanımlamaya yönelik Kleihauer-Betke asit-elüsyon testi yapılmalıdır.

Parsiyel D olgularında RhIg uygulaması ile Rh D alloimmünizasyonunun önlenemediği gösterilememişse de etkisiz olduğunu işaret eden veri de bulunmamaktadır. Ancak Rh D negatif anne adaylarına önerilenden daha yüksek doza gereksinim olacağı vurgulanmaktadır.

#### **Testler Ne Zaman Yapılmalı?**

**İlk başvuru:** Hamileliğin mümkün olan en erken döneminde tercihan ilk 3 ay içinde ABO ve Rh gruplaması yapılmalıdır.

**İlk hamilelikte ikinci başvuru:** Daha önce herhangi bir girişimsel uygulama (amniosentez, korion villus örnekleme)

gibi) yapılmamışsa tüm hamilelerde 26-28. haftada ikinci kez ABO ve Rh gruplaması yapılır. İlk değerlendirmede Rh D pozitif bulunmuş olsa bile ikinci kez bakılması gerekir.

**Sonraki izlemler:** Kayıtlardan takip edilmesi yeterli olacaktır.

**Sonraki izlem testleri:** Daha sonraki hamileliklerde başlangıçta ABO ve Rh gruplaması tekrar bakılmalıdır. Transfüzyon gerektiğinde önceki kayıtlar dikkate alınmaksızın ABO ve Rh gruplaması tekrar yapılmalı ve kayıtlarla karşılaştırılmalıdır.

### **ANTİKOR SAPTANMASINDA TESTLER**

Anne adayında plasentadan geçerek yenidoğan hemolitik hastalığına neden olabilecek IgG yapısında antikor varlığı araştırılır. IgM yapısındaki antikorlar plasentadan geçemediği için araştırılmasına gerek yoktur. Bu amaçla yapılan alışılagelmiş test; transfüzyon öncesi uygunluk testlerinde olduğu gibi antihuman IgG ile yapılan indirekt antiglobulin testidir. LISS, PEG gibi aglütinasyonu kolaylaştırıcı maddeler eklenebilir. Bazı rehberler enzimle hazırlanmış eritrosit uygulamasının klinik olarak önemi olmayan reaksiyonları gösterebileceğine işaret ederek bu işlemin uygulanmamasının daha doğru olduğunu ileri sürmektedir.

**Önemli: İlk başvuru ve sonraki izlemlerde annenin Rh alloimmünize olduğu saptanmışsa mutlaka D'nin yanı sıra C, c, E, e antijeni araştırılmalı ve antikorların tipi belirlenmelidir.**

#### **Antikor Tarama Testlerini Ne Zaman Yapalım?**

**İlk testler:** İdeal olan tüm anne adaylarında her hamilelikte ilk başvuruda Rh tipi ve öykü dikkate alınmaksızın antikor tarama testinin yapılmasıdır.

#### **RhIgG Proflaksisi Adayları Kimler?**

Aşağıdaki koşullar içinde ikinci sıradaki duruma tüm rehberler koşulsuz olarak katılmakta olup diğerlerinin de önemli olduğu vurgulanmaktadır.

1. Rh D negatif anneler
2. Rh D alloimmünizasyonu gelişmiş tüm hamileler
3. Fetus veya yenidoğanın Rh tipi bilinmiyorsa veya zayıf D ya da Rh D pozitif bulunmuşsa

### **ALLOİMMÜNİZE HAMİLE İZLEMİ**

#### **Antikor Tanımlama**

Amaç yenidoğan hemolitik hastalığına neden olabilecek IgG yapısında antikor ayırımının yapılabilmesidir. IgG

yapısında antikora neden olabildiği halde plasental absorpsiyon nedeniyle Cromer kan grup antijeni ve yıkıma neden olmaması nedeniyle Chido/Rodgers ve Knops kan grup antijenleri uyumsuzluğu yenidoğan hemolitik hastalığına neden olmazlar.

### **Antikor Titrasyonu**

Antikor titrasyonu antijene ve uygulanan test yöntemine göre önem farklılığı gösterebildiği gibi tek bir antikor titresi yenidoğan hastalığının ağırlığı ile paralellik göstermeyebilir. Titre yüksekliği kadar ardışık ölçümlerdeki yükselmenin saptanması gerekir. Ardışık titre izleminde bir önceki materyalle yeni olan eş zamanlı çalışılmalıdır. Aksi halde kullanılan eritrosit panelindeki antijen konsantrasyonu ve eritrosit depolama süresi ile ilgili yanlış değerlendirmeler yapılabilir.

### **Antikor Titre İzleminin Zamanlaması Ne Olmalı?**

İlk başvuruda Rh D antikor saptanmışsa 18 haftadan sonra titre yüksekliği ve titre yükselme hızına göre 2-4 haftada bir titre değerlendirmesi yapılmalıdır.

### **Rh Grubu Dışındaki Antikorların Titre İzlemi:**

**Anti-Fya:** Bu antikorların 1:64 titrede hemolitik hastalık nedeni olabileceği ve titre ile klinik uyumun söz konusu olduğu vurgulanmaktadır.

**Anti-K:** Bu grup antikorların titre değeri ile klinik önemi arasında ilişki kurulamamıştır. Çok düşük titrelere bile yenidoğan hemolitik hastalığına neden olabilir. Ayrıca eritroid progenitör hücrelerde de K antijeni olması nedeniyle kemik iliği ve diğer yapım odaklarında eritroid supresyon ve aplaziye neden olabilir. Anti-K saptandığında titre değerinden bağımsız USG ve diğer girişimsel uygulamalarla izlem gerekir.

**Anti-C+G:** Daha önce RhIg tedavisi almış hamilelerde daha sık olmak üzere anti-C ve anti-G antikorların saptanabildiği bildirilmektedir. Bu antikorların da Rh grubu gibi izlemi önerilmektedir.

**Anti-M:** IgM yapısında antikor yaptıkları bilinmekle birlikte IgG yapısında antikorların da saptanmış olması bu gruba özel olarak LISS ortamında antihuman globulin testinin yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Başlangıç 1:16 titrenin üzerinde ise klinik önemi olduğu vurgulanmaktadır.

### **Moleküler Genotiplendirme**

İnvasiv olmayan bu yöntem bugün için en duyarlı tanılamadır. Anne adayının periferik kanında fetal DNA'nın izolasyonu ile tanımlama mümkündür. Anne adayında antikor saptanabilmesinden 4-6 hafta önce fetal DNA ile tanımlama yapılabilir.

## **DOĞUMDA YAPILMASI GEREKEN TESTLER**

### **1. ANNEDE YAPILACAKLAR**

**Anne Daha Önce İncelenmemişse:** ABO-Rh kan gruplaması ve antikor tarama testi doğumda yapılmalıdır.

**Alloimmünize Annede Testler:** Antikor titresinin tekrarı ve ayrıca Rh D negatif annede fetomaternal kanamanın mutlaka araştırılması gerekir. Anne serumunun gerekirse baba eritrositi ile çapraz karşılaştırması veya transfüzyon için çapraz uyum testlerinde kullanılmak üzere saklanması önerilir.

### **2. YENİDOĞANDA YAPILACAKLAR**

Yenidoğan ve kordon kanı örneği birlikte alınmalıdır. ABO-Rh ve Direkt Coombs testi yapılmalıdır. Eğer anne Rh D negatif ise zayıf D testinin birlikte çalışılması gerekir. Yenidoğanda klinik olarak sarılık ve anemi gelişmiş ancak annede antikor saptanmamışsa yenidoğanın ABO kan grubu ve Direkt Coombs testi tekrar çalışılmalıdır. ABO uygunsuzluğunda Direkt Coombs testinin negatif olmasının önemi yoktur.

# Otolog Transfüzyon Yöntemlerinden Perioperatif Salvage ve Normovolemik Hemodilüsyon

► Dr. Yasemin Heper\*

Her ne kadar dikkatli donör seçimi ve gelişmiş enfeksiyöz tarama testleri -özellikle yeterli teknolojiye sahip ülkelerde- kan ve komponentleri ile bir enfeksiyon bulaşma riskini minimize etmişse de, bu riskin tamamen yok edilememesi hastanın kendi kanını kullanma düşüncesini cazip hale getirmiş, özellikle de AIDS sonrasında giderek olgunlaşmıştır.

Otolog transfüzyon sadece enfeksiyon değil, yabancı antijenlerin ve yabancı lökositlerin neden olduğu çok sayıda transfüzyon komplikasyonları açısından da avantajlıdır. Bazı durumlarda bu uygulamalar kan bankasından kan teminine göre daha hızlı ve daha da ekonomiktir. Bu özellikle preoperatif otolog donasyona (POD) göre önceden bir hazırlık gerektirmeyen normovolemik hemodilüsyon, ya da daha yaygın kullanıldığı adla akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) ve perioperatif salvage (PS) yöntemleri için vurgulanabilir.

Otolog transfüzyonun yaygınlığı, kullanılan yöntemler ve kullanımı ya da kabul görmemesini belirleyen faktörler ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir (1-4). Bazı merkezlerde bu yöntemlerin bazıları, belli alanlarda yoğun olarak kullanılıyor olsa da, çok daha yaygın kullanım alanlarının olduğu, belki de yeterince gündeme getirilmediği de bir gerçektir.

## PERİOPERATİF SALVAGE

Basit olarak, ameliyat sırasında veya sonrasında kanayan hastanın kanının toplanarak hastaya geri verilmesi işlemidir. İlk kez 1886'da bir tren kazasında bacaklarından yaralanan bir hastada Duncan tarafından uygulanmış ve hastanın yaşamı kurtarılmıştır (5). Masif kanayan hastanın kanı steril bir kaptan toplanmış, soda ile fosfat aracılığıyla antikoagüle edilmiş, pıhtı ve artıklardan arındırmak için gazlı bezden süzülerek bir enjektör ile hastaya transfüze edilmiştir. Bu uygulamadan sonra sıkça kullanılmaya başlanan yöntem 1940-1950'lerde modern kan bankacılığının yaygınlaşması ile popülaritesini kaybetmiş, kan bankasından kolayca kan temin edilebilmesi daha zahmetsiz bulunmuştur. Ancak 1960'larda kardiyak cerrahideki gelişmeler ve özellikle de kardiyopulmoner bypass ameliyatları ile tekrar önem kazanmıştır. Ek olarak, yukarıda da belirtildiği gibi transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlardan korunma isteği de önemli bir faktör olmuştur.

## Avantajları:

Bugün otolog transfüzyon yöntemleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Kanın operasyon sırasında çok kısa sürede hazır olması, herhangi bir test veya hastaya yönelik medikasyon gerektirmemesi, kolay uygulanabilir olması, yan etkilerinin çok çok nadir görülmesi önemli avantajlarıdır. Cihazlar aracılığı ile yapılan bir işlemdir ve bu nedenle eğitimli personel gerektirir. Yapılan hesaplar, cihaz ve eğitim maliyetine rağmen, allojenik kana göre daha ucuz olduğunu da ortaya koymuştur (6).

## PS Yönteminin Prensipleri, Cihazlar

PS'da kan ameliyat sırasında toplanabileceği gibi (intraoperative salvage), ameliyattan sonra drenlerden gelen kanın toplanması (postoperatif salvage) şeklinde de uygulanabilir. Her iki şekilde de toplanan kan işlenmeden doğrudan kullanılabilir gibi, santrifüjasyon ve yıkama işlemlerinden geçirildikten sonra da verilebilir. Aşağıda da tartışılacağı gibi, işlenmemiş kanın bazı avantajları olduğu bildirilmişse de yaygın görüş kanın işlenerek verilmesi gerektiği yönündedir (6, 7).

PS için geliştirilmiş çeşitli cihazlar mevcuttur. İşlenmemiş kan için ilk geliştirilen sistem olan Bentley ototransfüzyon ünitesi ciddi hava embolilerine yol açtığı için kullanıma girdikten birkaç yıl sonra piyasadan geri çekilmiştir. Daha sonraki cihazlar bu komplikasyonu minimize etmeye yönelik olarak dizayn edilmiştir. PS cihazlarında kan bir haznede toplanmakta, antikoagüle edilmekte ve filtre edilerek hastaya retransfüze edilmektedir. Bu sistemlerden bazıları Sorenson ATS (Sorenson Research Corporation, Salt Lake City, USA), Atrium Systems (Atrium, Hudson, USA), Pleur-evac Sahara Dry Suction Dry Seal (Genzym Biosurgery, Cambridge, MA, USA) olarak özetlenebilir. Ayrıca Polystan (Copenhagen, Denmark)'ın geliştirdiği gibi bazı ekstrakorporeal dolaşım pompalarının ve kardiyotomi rezervuarlarının da bu amaçla kullanılması mümkündür.

İşlenmiş kan sistemlerinde ise cihazın toplama haznesinde toplanan kan filtre edilmekte, sonra santrifüj haznesine aktararak santrifüj edilmektedir. Burada eritrositler ayrılarak birkaç kez yıkama işlemine tabi tutulmaktadır. Bu sistemlerde genellikle konik yapıda (Latham) veya COBE BRAT (Cobe Cardiovascular, Avrada, CO, USA) ve Medtronics Autolog (Medtronics, Minneapolis, MN, USA) sistemlerinde olduğu gibi silindirik (Baylor) santrifüj sistemleri kullanılmaktadır.

Fresenius CATS (Fresenius, Bad Homburg, Germany) sisteminde ise kan, aferez sistemlerine benzer şekilde zıt yönlü çift spiral yerleşimli bir santrifüj sisteminde sürekli olarak işlenir. Bu sistemin avantajı küçük volümler ile sürekli çalışabilmesidir. Bu sayede pediatrik cerrahide olduğu gibi küçük volümlerdeki kan kayıplarında da kullanılabilir. Diğer sistemlerde kullanıcının tahmini kan kaybına göre uygun büyüklükte bir hazneyi seçmesi ve bunun da tam olarak dolması gerekmektedir. Mevcut sistemler ve çalışma prensipleri ile ilgili daha ayrıntılı bilgi literatürlerden ve internette öğrenilebilir (6, 8).

### PS İle Toplanan Kanın Özellikleri (6, 7)

PS ile en önemli hedef eritrosit kaybını karşılamaktır. Bu nedenle toplanan eritrositlerin özellikleri çeşitli çalışmalar ile incelenmiştir. Yapılan çalışmalar PS ile toplanan eritrositlerin membran stabilitelerinin, ATP ve 2, 3 difosfoglisarat düzeylerinin ve oksijen taşıma kapasitelerinin banka kanına göre daha iyi olduğunu, santrifüj ve yıkama işlemlerinin de eritrositlere olumsuz bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

PS kanında periferik kana göre daha fazla sayıda ve aktif nötrofil bulunmaktadır. Santrifügasyon ve yıkama bu lökositleri uzaklaştırmada yetersiz kalmaktadır. Bu aktif nötrofillerin etkilerinin ne olduğu tam olarak bilinmese de reperfüzyon injürisinde rol oynayabileceklerini düşünen yazarlar vardır. Transfüzyonunda lökosit filtrelerinin gerekip gerekmediği net değildir ve araştırılması gereken konulardan birisidir.

PS kanında trombosit sayıları çok düşüktür. İşlenmiş kanda santrifüj sonrasında daha da azalmaktadır. Sferoid yapıda ve degranüle durumda olmaları, toplama öncesinde, muhtemelen yarada aktive olduklarının bir göstergesidir. Bu aktive olmuş trombositlerin, kanın işlenmesi sırasında nötrofillerin aktivasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive trombositlerin başka olumsuz etkilerinin olup olmadığı araştırılacak diğer konulardan biridir. Pratikte PS kanının içerdiği trombositlerden hastaya bir yarar beklenmemektedir.

Yarada gelişen trombozis ve fibrin oluşumu nedeniyle PS kanında fibrinojen düzeyleri periferik kana göre düşük olsa da banka kanından farklı değildir. Faktör VIIIc, antitrombin III, protein C ve antiplazmin aktiviteleri banka kanına göre daha fazladır, ancak bunun önemi iyi bilinmemektedir.

Çalışmalar PS kanında periferik kana göre daha yüksek IL-1, IL-6, IL-8, TNF, histamin, Prostoglandin E2, nötrofil elastaz, C3a, C5a, terminal kompleman kompleksi, LDH, CK ve CK-MB düzeyleri ve kallikrein aktivitesi olduğunu göstermiştir. Bunun yanında trombin –antitrombin ve plazmin-antiplazmin kompleksleri, serbest hemoglobin, hücre artıkları, pıhtılar, lipid partikülleri, kontamine alanlarda

bakteriler, kanser ameliyatlarında ise tümör hücreleri de içermektedir.

Tahmin edileceği gibi işlenmiş PS kanında santrifüj, yıkama ve filtrasyon ile bunların tümü olmasa da büyük bir kısmı temizlenmektedir. İşlenmemiş PS kanı oldukça dilüe olup, hematokrit değeri %20-25 arasında iken, kanı işleyen sistemlerde en az bunun iki katı, CATS sistemi ile ise %70'ler civarındadır. Ancak tümör hücrelerinin bu işlemler sonucunda tamamen yok edilemediği ve eğer kullanılacak ise hastaya transfüze etmeden önce kalan tümör hücrelerini etkisizleştirmek için 50 Gy ile ışınlamanın gerektiği vurgulanması gereken önemli bir noktadır. Lökosit filtreleri ile tümör hücreleri 3-4 log azaltılırken, ışınlama ile en az 12 log azaldığı gösterilmiştir.

### İstenmeyen Etkiler (6, 7, 9-12)

Genel olarak bakıldığında istenmeyen etkilerin özellikle işlenmiş PS kanının transfüzyonunda çok nadir olduğu, neredeyse olmadığı bildirilmektedir. İşlenmeden verilen PS kanında yukarıda sayılan içeriği nedeniyle çok sayıda reaksiyonun gelişmesi beklenebilir. Ancak pratikte bildirilen ciddi reaksiyonlar teorik olarak beklenenden çok daha azdır. En sık görülen reaksiyon işlenmiş PS kanıyla %20, işlenmemiş PS kanı ile %55'lere vardığı bildirilen febril reaksiyonlardır. Ancak ateşin bu hastalarda tek başına ve doğrudan transfüzyona bağlanmasının ne derece doğru olduğu da tartışmalıdır.

Uygulamanın ilk başladığı yıllarda en korkulan komplikasyon olan hava embolisi bugünkü sistemlerde nadirdir. New York'da 125.000 PS'da 5 fatal olgu bildirilmiş ve tümünde de nedenin kanın basınç altında transfüze edilmesi olduğu saptanmıştır. Hava embolisini önlemek için cihazı kullanan ekibin iyi eğitilmiş olması, cihazın setlerde hava bulunması durumunda otomatik bir kapatma mekanizmasına sahip olması, mutlaka reinfüzyon torbasından infüze edilmesi ve hayatı tehdit eden durumlar dışında kanın basınçla verilmemesi gerekmektedir.

İşlenmemiş PS kanında olabilen yüksek miktarlardaki serbest hemoglobin hastalarda plazmada serbest hemoglobin ve hemoglobüri saptanmasına yol açabilir. Bu durum renal fonksiyonları iyi olmayan hastalarda akılda tutulmalıdır. PS ile elde edilen kanların kültürleri yapıldığında ortalama 1/3-1/2'sinde üreme olduğu saptanmış, ancak herhangi bir septik komplikasyon bildirilmemiştir. PS kanının beklenmeden verilmesi bu açıdan önemlidir. Genel olarak septik veya enfeksiyonu olan hastaya PS uygulanmasının kontrendike olduğu, ancak yaşamı tehdit eden bir kanama olduğunda kullanılabilmesi belirtilmektedir.

Kanser cerrahisinde de durum tartışmalıdır. PS kanında bulunan malign hücrelerin metastazlara yol açabilmelerinin mümkün olduğu düşünüldüğünden, bazı yazarlar malignitesi

olanlarda PS'yi kesin kontrendike kabul ederken, kimileri prostat kansinmaları gibi enkapsüle tümörlerde uygulanabileceğini belirtmektedirler. Kanın işlenmesi malign hücreleri uzaklaştırmada yetersiz kalmaktadır. Ancak filtrelerin bu hücreleri kandan temizlediğini gösteren çalışmalar vardır. Buna rağmen en güvenilir yöntemin kanı 50 Gy ile ışınlamak olduğu kabul edilmektedir.

İşlenmiş ve işlenmemiş PS kanının immünmodülatör etkileri ve postoperatif yara enfeksiyonu gelişmesi üzerine etkisi olup olmadığı konusundaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Allogenik transfüzyona kıyasla PS ile yara enfeksiyonu gelişme oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Allogenik kan almamış hastalarda işlenmemiş PS kanı ile yara enfeksiyonu gelişme oranının, işlenmiş kana göre yüksek bulunduğu çalışmalar yanında tersine enfeksiyon gelişme riski açısından işlenmemiş PS kanının üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Özellikle Gharehbaghian ve arkadaşlarının çalışması, işlenmemiş PS kanı alan hastalarda diğer türlerde kan alanlara göre artmış doğal öldürücü hücre sayısı ve artmış interferon- $\alpha$  düzeylerinin olduğunu ortaya koymuş, bu da işlenmemiş PS kanının reinfüzyonunun yara enfeksiyonundan koruyucu etkisi olduğu düşüncesini güçlendirmiştir.

İşlenmemiş PS kanının retransfüzyonunun hastalarda dissemine intravasküler koagülasyona yol açtığı ve postoperatif kanamaları tetiklediğini bildiren yayınlar vardır. İşlenmiş PS kanı ile bu komplikasyonların görülmemesi, işlenmemiş kanda bolca bulunan bazı solubl faktörlerin (D-dimer, protrombin kompleks, trombin-antitrombin kompleks gibi) dissemine intravasküler koagülasyon ve kanamayı tetiklediğini düşündürmektedir.

#### **Kullanım Alanları ve Etkinliği (6, 7, 11, 13, 14)**

Pratik olarak PS'nin yaklaşık 1000 ml ve üzerinde kanama beklenen tüm cerrahi girişimlerde kullanılması mümkündür. En sık kullanıldığı alanlar fazla kan kaybı olan ameliyatların yapıldığı kardiyovasküler cerrahi, ortopedi, üroloji, jinekoloji ve obstetrikdir. Kraniosinostozis ameliyatları gibi diğer bazı alanlarda da kullanılmaktadır. Pediatrik cerrahide de kullanılmaktadır.

Bugün transfüzyon ile ilgili kabul edilmiş yüksek standartlara uymaması nedeniyle, -bazı avantajlarının olduğu gösterilmiş olsa da- olağanüstü ve yaşamı tehdit acil durumlar dışında PS'de işlenmemiş kanın kullanılmaması gerektiği görüşü yaygındır. Yine septik veya enfeksiyonu olan ve malignensisi olanlarda da PS'nin kontrendike olduğu görüşü hakimdir.

PS'nin etkinliği değerlendirilirken allogenik kan transfüzyonu gereksinimini ne oranda azalttığı önem taşımaktadır. Genel olarak bakıldığında PS'nin allogenik kan gereksinimini önemli oranda azalttığı rahatlıkla

söylenbilir. Ancak farklı hasta gruplarında yapılan çalışmalarda bu oranın her türlü ameliyat için aynı olmadığı, kardiyovasküler cerrahiye göre ortopedik cerrahide daha yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle abdominal vasküler cerrahide allogenik kan gereksinimini azaltıp azaltmadığı tartışmalıdır.

Metaanalizlere bakıldığında randomize-kontrollü klinik çalışmalar incelendiğinde PS'nin allogenik kan transfüzyonu alma oranını genel olarak %42 azalttığı ve allogenik kan alma relatif riskinin 0.58 olduğu (RR 0.58, %95 CI 0.47-0.73) görülmüştür. Yukarıda da belirtildiği gibi bu etki, ortopedik cerrahide kardiyak cerrahiye göre daha belirgindir (ortopedi: RR 0.35, %95 CI 0.24-0.52 ve kardiyak cerrahi: RR 0.82, %95 CI 0.70-0.78). İşlenmiş ve işlenmemiş PS karşılaştırıldığında allogenik kan alma relatif riski açısından işlenmiş PS avantajlı bulunmuştur (İşlenmiş PS: RR 0.52, işlenmemiş PS: 0.74). PS hasta başına kullanılan allogenik kanda 0.91 ünite (%95 CI 0.51-1.31 ünite) azalma sağlamıştır. İntraoperatif ve postoperatif uygulama arasında bir fark saptanmamıştır. PS'nin hastanede kalış süresi ve yara enfeksiyonu gelişmesi, tromboz, kanama gibi komplikasyonlar üzerine bir etkisi de bulunmamıştır. Gözlemsel çalışmaların metaanalizinde de PS'nin allogenik kan alma olasılığını %43 azalttığı (RR 0.57, %95 CI 0.46-0.69), hasta başına kullanılan allogenik kanda 1 ünite (%95 CI 1.46-0.47 ünite) azalma sağladığı, yine hastanede kalış süresi, enfeksiyon, tromboz gibi komplikasyonlar üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak PS özellikle 1000 ml ve üzerinde kanama beklenen pek çok cerrahi işlemde kullanılabilir, allogenik kan gereksinimini azaltan güvenli ve ekonomik bir yöntem olarak gözükmektedir.

#### **AKUT NORMOVOLMİK HEMODİLÜSYON**

ANH, ameliyat sırasında beklenen kanama anından hemen önce hasta kanının alınabildiği kadarının torbalanması ve bu sırada kristalloid ya da kolloid sıvılar infüze edilerek hastanın anemik, ancak normovolemik bir hale getirilmesidir. Bu şekilde anemik hale getirilen hasta ameliyatta daha az eritrosit kaybetmekte ve ardından eritrosit, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerini de içeren taze tam kan şeklinde torbalanmış kanı kendisine retransfüze edilmektedir.

İlk kez 1960'lı yıllarda gerek hayvan modellerinde, gerekse cerrahi hastalarda akut hemodilüzyonun etkilerini inceleyen, 1970'lerde ise kompanzasyon mekanizmalarının fizyolojisi ve hayati organlarda belli bir düzeye kadar normovolemik hemodilüzyonun oksijenasyonu olumsuz etkilemediğini gösteren çalışmalar yayınlanmış, bu çalışmalara dayanarak, transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlardan korunma ve dini inançları nedeniyle

allogenik transfüzyonu kabul etmeyen hastalarda kan gereksinimini karşılamak amacıyla yine 1970'lerde alternatif bir transfüzyon yöntemi olarak cerrahide kullanılmaya başlanmıştır.

Bu yöntem Avrupa'da geliştirilmiş ve Avrupa'da daha yaygın olarak kullanılmıştır. ANH, ancak 1996'da Amerikan Anesteziyoloji Derneği Kan Komponent Tedavisi Çalışma Grubu tarafından yayımlanan bir raporla allogenik kan transfüzyonunu önlemede etkili ve ucuz bir yöntem olarak onay almış ve kılavuzlarda yer almaya başlamıştır (4, 15). Halen ABD'de preoperatif otolog donasyon ve PS'ye göre daha az kullanılan bir yöntem olup, özellikle daha küçük ve ameliyat sayısı daha az olan hastanelerde tercih edildiği, bunun nedeninin PS'nin cihaz ve eğitim maliyeti gibi nedenlerle fazla alternatiflerinin bulunmaması olduğu bildirilmiştir (1).

#### Avantajları

Allogenik kan transfüzyonunu azaltmaya yönelik tüm yöntemler ve diğer otolog transfüzyon yöntemlerine göre daha ucuz olması önemli bir avantajdır. Kan ameliyathanede alınır ve burada retransfüze edilir. POD ile alınan kanların neredeyse yarısının kullanılmayıp imha edilmesine karşılık, ANH'da kan genellikle ziyan olmamakta, bir başkasına yanlışlıkla verilmesi söz konusu olmadığından herhangi bir testin yapılması da gerekmemektedir. Özel bir cihaz gerektirmez ve kolay bir uygulamadır. Hem acil, hem elektif ameliyatlarda kullanılabilir. Bazı riskleri olsa da hastaların doğru seçilmesi ve doğru takip edilmesi durumunda komplikasyon gelişme olasılığı düşüktür. Ancak halen tam olarak standardize edilemediği ve uygulamanın bazı sorunları taşıdığı da belirtmek gerekir.

#### Yöntem ve Prensipleri

ANH, genellikle ameliyat sırasında beklenen kanamanın başlamasından hemen önce uygulanmaya başlanır. Hastaya bir yandan normovolemiyi sağlamak için intravenöz sıvı verilirken, bir yandan da flebotomi yapılarak kan aseptik şartlarda sitrat içeren standart kan torbalarına alınır. Kanın her torbaya uygun volümde alınabilmesi için kan bankalarındaki gibi kan alma-çalkalama cihazının kullanılması kolaylık sağlar. Kan torbaları alındıkları sıraya göre numaralandırılır ve oda ısısında bekletilir. Bekleme süresinin 8 saati aşması durumunda monitörize bir buzdolabında (+4-6) °C'da bekletilmesi önerilmektedir. Kanlar hastaya retransfüze edilirken alınma sırasının tersi bir sıra izlenir. Yani ilk önce en son torbalanan ve Htc'i en düşük olan kan, en son olarak da ilk alınan, dolayısıyla en yüksek Htc'e sahip kan verilir.

Hastadan alınacak kan volümünü hesaplamada kullanılmak üzere çeşitli formüller geliştirilmiştir. En yaygın

kullanılan formül aşağıda gösterilmiş olan **Bourke-Smith** formülüdür. Bu formülde V; ANH ile alınacak kan volümünü, TKV; tahmini kan volümünü (kg x 70 mL/kg), Htc<sub>b</sub>; işleme başlamadan önceki, yani başlangıç Htc değerini, Htc<sub>s</sub>; işlem sonrasında hedeflenen son Htc değerini, Htc<sub>ort</sub> ise başlangıç ve son Htc değerlerinin ortalamasını ifade etmektedir.

$$V = TKV \times (Htc_b - Htc_s) / Htc_{ort}$$

Ancak bu formülle hastalardan kg başına 60-70 mL fazla kan alındığı ve işlem sonunda hedeflenen Htc değerlerinin altına düşüldüğü belirtilmiş, Meier ve arkadaşları tarafından başka bir formül önerilmiştir. Yukarıdaki formülün kullanılması durumunda 2 ünite kan alınmasını takiben hastada Htc kontrolünün yapılması önerilmektedir (16-18).

Htc'nin %28'e düşürülmesi sınırlı ya da orta düzeyde hemodilüsyon, %21 ve altına düşürülmesi de ağır hemodilüsyon olarak tanımlanmaktadır (18).

ANH sırasında hangi sıvıların kullanılacağı da tartışmalıdır. Kristalloidler kullanılıyor ise alınan her 1 mL kan için 3 mL, kolloidler kullanılıyor ise 1 mL sıvı verilmelidir. Ancak ideal replasman sıvısının ne olduğu halen belli değildir ve bu konuda araştırmalara gereksinim vardır. Koloidal sıvılar karşılaştırıldığında, Ringer laktat veya %5 albümin alan hastalarda işlem sonrasında arteriyel kan basıncının daha düşük olduğu, Hespan ve dextranın da hiperkoagülabileiteyi azaltarak kanama miktarını bir miktar artırdığı gösterilmiştir. Bu etki trombotik komplikasyon gelişebilecek hastalarda, örneğin kanser rezeksiyonlarında bir avantaj da oluşturabilir. Sonuçta hastanın özelliklerine göre belirlenecek bir sıvı protokolünün uygulanması gerekmektedir. Bu arada ANH uygulanan ameliyatlarda diğerlerine göre daha fazla sıvı kullanılacağı da unutulmamalıdır (16).

Yukarıda da belirtildiği gibi, bu yöntem organizmanın hemodilüsyona verdiği kompensatuvar yanıtın anlaşılması üzerine geliştirilmiştir. Gerek sistemik, gerekse mikrodolaşım, gerekse pek çok organın hemodilüsyona yanıtını araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Özetle; ANH sırasında kan viskozitesi ve sistemik vasküler direnç azalır, kardiyak output, kalp atım hızı ve koroner kan akımı artar. Kapiller kan dolaşımı ve end organlarda doku oksijenasyonu artar. Belli bir eşik Hb değerine kadar karaciğer, böbrek, pankreas, ince bağırsaklar, iskelet kası, miyokard ve beyinde oksijenasyonun bozulmadığı gösterilmiştir. Ancak bu kompensasyonun bozulduğu bir eşik Hb değeri vardır ve bu değer inildiğinde anaerob metabolizma ve iskemi başlar. İlk etkilenen organlar beyin ve kalptir. Htc %20'ye indiğinde miyokard metabolizması etkilenmeye başlar, %15'e indiğinde subendokardiyal iskemi, miyokard infarktüsü, sentrilobüler hepatik nekroz akut renal yetmezlik gelişir. ANH uygulanacak hastalarda bu eşik değer inilmemesi ve hastaların kompensasyonu etkileyebilecek

patolojiler açısından iyi değerlendirilmesi, inilecek Htc düzeylerine, dolayısıyla alınacak kan miktarına buna göre karar verilmesi gerekir. Ek olarak kullanılan farklı anestetikler de bu mekanizmaları farklı şekilde etkileyebilmektedir. Örneğin Halotan ve Ketamin akut anemiye toleransı azaltmakta ve eşik değeri yükseltmektedir (15, 18-20).

ANH'da ne kadar kan alınması gerektiği ve işlem için hangi Htc değerinin eşik olarak alınacağı konusunda görüş birliği yoktur ve merkezler arasında uygulama açısından önemli farklar bulunmaktadır. Alınacak kan miktarının değerlendirilebilmesi için çeşitli matematiksel modeller geliştirilmiştir. Orta düzeyde bir hemodilüsyon daha güvenli gözükse de daha az etkili olabilir. Örneğin Htc %40 olan 70 kg. bir hastanın ANH ile 4 ünite kanı alınırsa Htc'yi %25'e inmektedir. Ameliyatta 1500 mL kanaması durumunda %20'ye düşecek olan Htc, hastaya 4 ünite kanı retransfüze edildiğinde %34'e yükselmektedir. Aynı hastadan 4 ünite yerine sadece 2 ünite kan alınmış olması durumunda ve yine 1500 mL kanadığında Htc'yi %24'e inmekte, ancak 2 ünite kanın retransfüzyonu sonrasında ancak %31'e çıkmaktadır. Hastaya ANH uygulanmadığında 1500 mL kanadıktan sonraki Htc değeri ise %28 olmaktadır (19).

### İstenmeyen Etkiler

Yukarıda yazılanlardan da anlaşılacağı gibi, Htc değerlerinin fazla düşmesi organ yetmezliği ve ölüme kadar gidebilecek sonuçlara yol açabilir. Ancak hastanın iyi değerlendirilmesi ve iyi bir monitörizasyon ile bu riskin minimal olduğu bildirilmektedir. Bildirilen komplikasyonlar da son derece azdır. Metaanalizlerde saptanan komplikasyonlar ölüm, miyokard infarktüsü, sol ventrikül disfonksiyonu, venöz tromboembolizm, serebral infarkt ve hipotansiyondur (18, 21).

### Kullanım Alanları ve Etkinliği

ANH ortopedi, kardiyak ve vasküler cerrahi, obstetrik, üroloji, travma ve pediatrik cerrahi olmak üzere alanlarda kullanılmaktadır. Hangi hastalara uygulanabileceği ve kontrendikasyonları konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur. Hastaların seçiminde aşağıdaki kriterlere uyulması önerilmiş ve genelde kabul görmüşse de farklı merkezlerde farklı uygulamalar söz konusu olabilmektedir (18):

- 1-Ameliyatta beklenen kan kaybının 1500 mL üzerinde olması
- 2-Preoperatif hemoglobinin 12 gr/dL olması
- 3-Normal kardiyovasküler fonksiyonlarının olması
- 4-Restriktif veya obstüktif akciğer hastalığı olmaması
- 5-Renal bir hastalığın olmaması
- 6-Siroz ya da tedavi edilmemiş hipertansiyonunun olmaması
- 7-Koagülopatinin olmaması

8-Enfeksiyonun olmaması

Kontrendikasyonlar konusunda da durum benzerdir. Olası kontrendikasyonlar (18):

- 1-Hb'in 7 gr/dL altında olduğu anemiler
  - 2-Hemolize yol açabilecek hemoglobinopatiler (örneğin orak hücreli anemi)
  - 3-Aktif iskemik kalp hastalığı (iskemilerinin uygun şekilde tedavi edilmesi koşuluyla orta düzeyde ANH'ü tolere edebilirler)
  - 4-Renal yetmezlik (ANH sürekli venovenöz hemofiltrasyon altında uygulanabilir)
  - 5-Aktif kanamalı, bilinen bir koagülopatinin varlığı
- ANH'deki uygulama farklılıkları ve çalışmalarda randomizasyon, kontrol grubu oluşturma ve körlemedeki güçlükler, ANH ile ilgili çalışmaların yapılması ve meta-analizlerinde güçlükler yol açmaktadır ve sonuçlar tartışmalıdır.

ANH'nın allogenik kan transfüzyonunu önlemedeki etkinliği, uygulanan hemodilüsyonun derecesi ile yakından ilişkilidir. Hastanın total kan volümünün sadece %15'inin alındığı minimal bir ANH'da allogenik kan gereksinimi sadece 100 mL azalırken, %28 Htc'nin hedeflendiği orta düzeyde bir ANH'de bu miktar artmakta, 3 ünite kanı alınmış, ameliyatta da 2600 mL kanamış olan hastada 215 mL'ye çıkmaktadır (4).

Ortopedik ameliyatlarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ANH uygulanan grupta hastaların %19'unun, kontrol grubunda ise % 22'sinin (p=0.23) allogenik transfüzyon almak zorunda kaldığını göstermiştir. Ancak ANH grubunda 33 ünite allogenik kan kullanılmışken, kontrol grubunda bu miktar 63 ünite (p=0.1) olarak bulunmuştur. Postoperatif komplikasyon gelişme oranı ANH grubunda %14, kontrol grubunda %30 (p=0.009) saptanmış ve en önemli farkın enfeksiyon gelişiminde olduğu görülmüştür (22).

ANH çalışmalarının meta-analizinde allogenik transfüzyon alma riski açısından ANH'nın bir üstünlüğü gösterilememiş, ancak ANH grubundaki hastaların diğerlerine göre daha az allogenik kan aldıkları (303 mL, %95 CI 55-551 mL), intraoperatif kan kayıplarının daha fazla olmasına rağmen total kan kayıplarının daha az olduğu (91 mL, %95 CI 25-158 mL) saptanmıştır (21).

Otolog transfüzyon teknikleri ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği diğer bir meta-analizde randomize-kontrollü çalışmalar ele alındığında genel olarak ANH ile allogenik kan alma oranının %31 azaldığı gösterilmiştir (RR 0.69, %95 CI 0.56-0.84). Bu oran POD'da %63, PS'de %42 olarak bulunmuştur. ANH'nun, hasta başına verilen allogenik kan miktarını 1.9 ünite azalttığı gösterilmiştir (%95 CI 1.1 - 2.7 ünite), hastanede yatış süresi, mortalite, enfeksiyon gelişmesi ve miyokard infarktüsü üzerine bir etkisi

saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda ise allogenic kan transfüzyonunu azaltma oranı %55 (RR 0.45, %95 CI 0.29 – 0.70) bulunmuş, verilen allogenic kan miktarında da hasta başına 2.8 ünite azalma sağladığı gösterilmiştir (13).

ANH, farklı transfüzyon yöntemleri ile kombine de uygulanabilmektedir. Örneğin operasyondan 1 ay önce hastaya eritropoetin başlanarak Htc değeri, dolayısıyla ANH'da alınabilecek kan volümü artırılabilir.

Sonuç olarak; hastaların doğru seçilmesi ve iyi monitörize edilmeleri koşuluyla ANH güvenli, ucuz, farklı alanlarda kullanılabilir bir otolog transfüzyon yöntemidir. Ancak alınacak kan miktarı, eşik Htc değeri, kullanılacak replasman sıvıları gibi pek çok konuda daha fazla standardizasyona ve çalışmaya gereksinim olduğu söylenebilir.

### Kaynaklar

- 1- Hutchinson AB, Fergusson D, Graham ID, Laupacis A, Herrin J, Hillyer CD. Utilization of Technologies to reduce allogenic blood transfusion in the United States. *Transfus Med* 11: 79-85, 2001
- 2- Politis C, Richardson SC. An update on predeposit autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox Sang* 87: 105-8, 2004
- 3- Treloar CJ, Hewitson PJ, Henderson KM, Haris G, Henry DA. Factors influencing the uptake of Technologies to minimize perioperative allogenic blood transfusion: an interview study of national and institutional stakeholders. *Int Med J* 31: 230-36, 2001
- 4- Goodnough LT. Blood and blood conservation: A national perspective. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18(S4): S6-S11, 2004
- 5- Duncan J. On reinfusion of blood in primary and other amputations. *Br Med J* 1: 192-7, 1886
- 6- Rubens FD, Boodhwani M, Lavalee G, Mesana T. Perioperative red blood cell salvage. *Can J Anesth* 50(S6): S31-S40, 2003
- 7- International forum: Perioperative blood salvage. *Vox Sang* 91: 185-92, 2006
- 8- Reeder GD. Autotransfusion theory of operation: a review of the physics and hematology. *Transfusion* 44(S): S35-S39, 2004
- 9- Biagini D, Filipucci E, Agnelli G, Pagliaricci S. Activation of blood coagulation in patients undergoing postoperative blood salvage and re-infusion of unwashed whole blood after total knee arthroplasty. *Trombosis Research* 113: 211-15, 2004
- 10- Thomas MJG. Infected and malignant fields are an absolute contraindication to intraoperative cell salvage: fact or fiction? *Transfus Med* 9: 269-78, 1999
- 11- Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the risk of postoperative infection between recipients of allogenic and autologous blood transfusion. *Vox Sang* 83: 339-46, 2002
- 12- Gharenbaghian A, Haque KMG, Truman C, Morse R, Newman J, Bannister G, Rogers C, Bradley A. Effect of autolog salvaged blood on postoperative natural killer cell precursor frequency. *Lancet* 363: 1025-1030, 2004
- 13- Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autolog transfusion techniques: a systemic review of their efficacy. *Transfus Med* 14: 123-144, 2004
- 14- Alvarez GG, Fergusson DA, Neilipovitz DT, Hébert PC. Cell salvage does not minimize perioperative allogenic blood transfusion in abdominal vascular surgery: a systematic review. *Can J Anesth* 51: 425-431, 2004
- 15- Shander A, Perelman S. The long and winding road of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 46: 1075-9, 2004
- 16- Monk TG. Acute normovolemic hemodilution in orthopedic surgery. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 8: 35-40, 2006
- 17- Meier J, Kleen M, Habler O et al. New mathematical model for the correct prediction of the exchangeable blood volume during acute normovolemic hemodilution. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 37-45, 2003
- 18- Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 44(S): S26-S34, 2004
- 19- Murray D. Acute normovolemic hemodilution. *Eur J Spine* 13(S1): S72-S75
- 20- Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn D. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6: 747-54, 2003
- 21- Segal JB, Blasco-Colmenares B, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 44: 632-44, 2004
- 22- Bennet J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion* 46: 1097-1103, 2006

## Güvenli Donör Kimdir?

► *Uzm. Dr. Nil Banu Pelit\**

1989 yılında Alvarez-Suarez ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 37 olgunun %19'unun 26-45 yaşları arasında paralı bağışçı oldukları belirtilmiş, aynı çalışmada HIV taşıyıcısı olarak kayıtlara giren 517 kişinin paralı bağışçı oldukları bildirilmiştir. Bu kişilerin kaç kez kan bağışında bulduklarını ve bu kanların kaç kişiye verildiğini saptayamamışlar ancak AIDS olgularının %52'sinin transfüzyon sonrası olduğunu ve artışından korktuklarını belirterek tüm paralı bağışçıları yüksek risk grubu olarak kabul etmek gerektiğini savunmuşlardır.

Asif ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptıkları bir çalışmada ise 3430 bağışçı incelenmiş; 3187'si takas, 243'ü gönüllü ve karşılıksız bağışçılar olan bu grupta tarama testi sonuçlarına bakılmıştır. HBsAg, HCV ve HIV tarama sonuçları ilk grupta sırasıyla %2,51, %5,14 ve %0,25 iken ikinci grupta %0,82, %2,46 ve %0 bulunmuştur.

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyon çeşidinin ve bu enfeksiyonlara sahip hasta ya da taşıyıcı (özellikle HIV pozitif olanların) sayısının giderek artması, Dünya Sağlık Örgütü'nü (DSÖ) bu konuda global bir strateji geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu strateji: "transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar yönünden en düşük riskli olan bağışçıların seçilerek gerekli tüm testlerin en duyarlı yöntemlerle yapılması ve kanı gerçek klinik endikasyonlarda transfüze etmek, gereksiz kan kullanımını önlemek" şeklindedir. Burada stratejinin başlangıcını hatta temelini oluşturan en düşük riskli bağışçılardan yani güvenli donörden bahsedilecektir.

Güvenli kana ulaşmada ülkeler arasında ciddi farklılıklar vardır. Tüm dünyada hazırlanan güvenli kanın %60'mı yine tüm dünyada yaşayan insanların %18'i kullanabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastaneye yatan her 10 kişiden birinin kana ihtiyacı olduğu belirlenmiştir. Bunlar, travmalı hastalar, kardiyak cerrahi hastaları, transplant hastaları ve hematolojik (malign ya da kalıtsal) hastalıkları olanlardır. İngiltere, 2004 yılı güvenli bağışçıların yaklaşık 1 milyon kişiyi kurtardığını ya da iyileştirdiğini bildirmiştir. Ekonomik olarak kötü koşulları olan ülkelere alıcı grubunu daha çok kadın ve çocuklar oluşturmaktadır. Bu ülkelere her yıl yarım milyon kadın

gebelikle ilişkili komplikasyonlardan ölmektedir. Maternal ölüm nedenlerinin %25'ini postpartum kanama oluşturmaktadır. Afrika'da tüm transfüzyonların %75'i sıtmaya bağlı aneminin tedavisinde kullanılırken her 5 çocuk ölümünden biri bu nedendir.

1990'ların başında gelişmiş ülkelerde güvenilir olmayan kanın %10'undan HIV enfeksiyonu sorumlu tutulurken bugün bu oran Afrika'da bile %5'e indirilebilmiştir. Güvenilir kana ulaşmak için yapılması gerekenlerin başında ulusal olarak koordine kan merkezi yapılması gelir. Dünya genelinde ancak %30'un altında ülkede bu yapılanma sağlanabilmiştir.

Pek çok ülke hala çoğunlukla akraba ya da takas (replasman) bağışçı kullanmaktadır. Örneğin; Arjantin'de bu oran %92 iken Pakistan son 5 yıldır yürütülen projelere rağmen bu oranı henüz %70'lere düşürebilmiştir.

Akrabalar, hasta olan yakınlarına destek olabilmek için kendi sağlıklarını düşünmeksizin bağış yaparken paralı bağışçıları motive eden temel faktör alacakları maddi karşılıktır. Diğer taraftan yapılan çalışmalar pek çok transfüzyonun gereksiz olduğunu ortaya koymuştur. Son zamanlarda en sık kullanılan slogan "doğru kanı, doğru hastaya doğru zamanda vermek" tir.

Düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağışçılardan oluşan bir sistemi harekete geçirmek için öncelikle topluma kanının güvenliliğini koruma sorumluluğu aşılmalıdır.

Kanın merkezi bir ağ ile toplandığı ülkeler küçük merkezlerin hakim olduğu ülkelere göre pek çok avantaja sahiptir. Büyük merkezlerde personel daha eğitilmiş, donanım daha fazla ve yeterlidir. Bu merkezler bağışçılarla daha yakından ve daha bilinçli uğraşabilirler. Bu nedenle güvenli kana ulaşma şansı gelişmiş ülkelerde daha yüksektir.

DSÖ'nün çalışmaları ile; Çin'de 2000 yılında %45 olan güvenli bağış 2004'de %91.3'e, Bolivya'da ulusal kan programı oluşturularak %10'dan %50'ye, Güney Afrika'da %100'e çıkarılmıştır. Güney Afrika erişkin popülasyonda %23.3 olan HIV prevalansını düzenli bağışçıları %0.02'ye düşürmüştür.

DSÖ, 1998-99 yıllarında 178 üye ülkeden topladığı verilerle tarama testi yapılmadan transfüze edilen 13

milyon kanın 2000-01'de 6 milyona düştüğünü bildirmektedir. 1998-99'da bağışçılarda transfüzyonla bulaşan enfeksiyon prevalansını verebilen 98 ülke varken 2001'de bu sayı 123'e çıkmıştır. Tüm üye ülkelerde bağışçı bilgilendirme ve kazanma aktiviteleri planlanmıştır. 2004 yılından beri 14 Haziran tüm dünyada bağışçılara şükran günü olarak kutlanmaktadır.

Her 1000 kişinin ortalama kan bağıışı sayısı gelir düzeyi yüksek ülkelerde düşük ülkelerden 12, orta ülkelerden 3 kat daha fazladır.

Tüm düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağışların sadece %25'i gelişmekte olan ülkelerde toplanmaktadır. Gelir düzeyi yüksek ülkelerde düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağış oranı %94'tür. Gelir düzeyi orta ya da düşük olan ülkelerde bağışların hala %43'den fazlası ilk kez bağış yapanlardan ve para karşılığı ya da takas olarak alınmaktadır. Kan bağıışında %100 gönüllülüğü başarabilen 39 ülke vardır. Hedef 2015 yılında bu oranı tüm dünyada %100 yapmaktır.

Dünya genelinde alınan 81 milyon üzerindeki kanın sadece 39 milyonu düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağışçılardan alınabilmektedir. Bunun %89'u ise yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde alınmaktadır. DSÖ üyesi 71 ülke düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağışçısı olmadığını bildirmiştir. Her yıl 2,5 milyon ünite kan tarama testi pozitif olduğu için imha edilmektedir. Bunun toplam maliyeti ise 214 milyon \$ olarak hesaplanmıştır. Kanın düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağışçılardan alınması bu kaybı çok daha aşağıya çekecektir.

- \* Güvenli bağışçı kazanımında neler yapılabilir:
- \* Gönüllü ve karşılıksız bağışçıya teşekkür edin, bu işi düzenli yapmaya özendirin,
- \* Bu kişilerin kendileri gibi sağlıklı arkadaş ve akrabalarını da ikna etmeye yönelin,
- \* Ailesi ya da arkadaşına kan verenleri düzenli, gönüllü ve karşılıksız bağışçı olmaya davet edin,
- \* Sağlıklarını ve dolayısıyla kanlarının güvenilirliğini korumak için nasıl davranmaları gerektiğini mevcut ve potansiyel bağışçılara anlatın,
- \* Bağışçuları dünya kan bağışçuları gününe katılmaya teşvik edin.

Yararlanılabilecek İnternet Sayfaları ve Kaynaklar:  
1. www.who.int.

2. www.alertnert.org/
3. Alvarez-Suarez Y., Marin-Lopez A., Lobato-Mendizabal E. Etal. Paid blood donors: a new risk group for the development of AIDS in Mexico. Salud Publica Mex. 989 Sep-Oct; 31 (5): 642-4.
4. www.w3.whosea.org/
5. Asif N., Khokhar N., Ilahi F. Seroprevalance of HBV, HCV and HIV infection among voluntary non remunerated and replacement donors in Northern Pakistan. Pak J Med Sci, January-March 2004, Vol: 20 (1). 24-28.
6. www.ifrc.org/
7. http://chapters.redcross.org/ca/norcal/donating/main.htm

\*Acıbadem Sağlık Grubu Hastaneleri,  
Kan Merkezi, İstanbul

# Kan Nedir? Nasıl ve Nerede Yapılır?

► *Prof. Dr. Mahmut Bayık\**

Hematoloji ve immünolojide sistemlerin işleyişi tamamen hiyerarşik bir düzen içinde ve tamamen yardımlaşmaya yönelik olarak çok düzenli bir beraberlikle sağlanabilmektedir. Bu işleyişteki her bozukluk bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu yazıda kanın yapısı, kan yapımı üzerine yoğunlaşacağım.

## **Kanın Yapısı**

Kan damar sistemi içinde dolaşan sıvı bir dokudur. Bu sıvı dokunun ve kanın içindeki hücrelerin esnek yapılarının özellikleri ve damar sisteminin en küçük alanlara kadar yayılan yapısı, kanın vücudun her yerine, en uzak bir hücreye kadar gidebilmesine olanak sağlar. Bunun istisnası olan doku gözün saydam tabakası olan kornea'dır. Kornea besin, enerji ve oksijenini çevre dokudan diffüzyonla sağlar. Kalp, beyin, karaciğer, akciğer, mide, barsak, pankreas, hormon salgılayan dokular (tiroid, paratiroid, hipofiz, böbrek üstü bezleri, yumurtalık ve testisler) kas, iskelet dokuları neyse kan da öyle bir dokudur. Ancak diğer saydığım organların yerlerini kabaca da olsa dıştan gösterebilmeniz bile kan dokusu veya bağışıklık sistemi ile ilgili dokumuz için dışarıdan bir yeri işaret etmeniz mümkün değildir. Çünkü kan ve bağışıklık sistemi vücudun her yerindedir. Kanı sıvı ve akışkan vaziyette damar içinde tutmak da birbirlerini dengeleyen zıt sistemlerin işlevidir. Kan damar içinde sıvı şekilde dururken herhangi bir yaralanma ile damar dışına çıktığında hemen pıhtılaşmaktadır. Hemostasis ve tromboz denilen sistemlerin kontrolündeki ve bu sistemlerdeki aksamaların yarattığı hastalıklar artık hematoloji içinde bir bilim dalı olmuştur.

Biz yine damar sistemi içinde sıvı olarak dolaşan kana dönelim. Kan dokulara besinler, oksijen, hormonlar, vitaminler ve mineralleri taşıyan, dokularda oluşan karbondioksit ve atık maddeleri ilgili dokulara ulaştıran bir ulaşım yoludur. Kanın sıvı kısmı (plazma) içindeki protein, karbonhidrat, yağlar, hormonlar, vitamin ve mineralleri taşıırken hücresel kısmı çeşitli fonksiyonlarda görev alır. Kanın hücresel elemanlarını kabaca alyuvarlar (eritrositler), beyaz küreler (lökositler ve lenfositler), trombositler olarak üç gruba ayırabiliriz. Eritrositlerin başlıca görevi dokulara oksijen taşımak ve dokuda yakılan oksijenin atığı olan karbondioksiti dışarıya atılmak üzere akciğerlere taşımaktır. Eritrositler disk şeklinde göbek kısmı içeriye doğru basılmış son derece esnek hücrelerdir. Esnek yapıları eritrositlerin en

küçük dokuya kadar gidebilmesine ve en ince damarlar içinde bile dolaşabilmesine olanak sağlar. Beyaz küreler çeşit çeşittir. Kabaca lökositler ve lenfositler diye ayırabiliriz. Lökositler parçalı çekirdekleri olan hücreler, eosinofiller, bazofiller, makrofajlar, monositler diye gruplanabilir. Bu hücreler ve eritrositler köken olarak aynı soydan gelen hücrelerdir. Bu grup hücrenin temel fonksiyonu mikropları tanıyıp fagosite ederek veya salgıları ile eritmektir. Lenfosit grubu beyaz küreler lökosit grubu hücrelerle aralarında uzak akrabalık bulunmasına rağmen ayrı bir soydan gelirler. Bu hücreler bağışıklık sisteminin temel hücreleridir. Esas fonksiyonları mikropları ve vücuda yabancı her şeyi tanımak, bunları unutmamak ve ileriki zamanlarda tekrar karşılaşırlarsa hatıralarına dayanarak hemen cevap vermek (hafıza hücreleri) ve yabancı ile savaşmaktır. Bu hücreler bizi, bize yabancı her şeye karşı savunurlar. Bizi, bize yabancı her şey deyimi ile yabancı mikropları, başka insanlara ait doku ve yapıları ve yabancı her şeyi kastediyorum. Bu fonksiyonlarını yabancıya yapışıp onu tahrip edecek maddeler salgılayarak (hücre sel immünite) (başlıca T lenfositler olarak bilinen bir alt grubun işidir) veya yabancıya ait yapıları tanıyıp onlara karşı salgılar üreterek uzaktan uzağa onları tahrip etmek suretiyle (humoral immünite) (başlıca B lenfositler olarak bilinen bir alt grubun işidir) yaparlar. Trombositler ise damar sisteminde oluşan bir travma sonrası kan, damar dışına çıkacak olursa o bölgede toplanıp yarayı tıkamak, daha sonra başlayacak pıhtılaşma reaksiyonları için salgılar üretmek görevini yapan hücrelerdir. Başka bir deyişle trombositler pıhtılaşma ve yara tamiri konularında ilk tepkiyi veren hücrelerdir.

## **Kan Yapımı**

Kan hücrelerinin yaşam süreleri bellidir. Bu hücreler doğar, fonksiyonlarını yerine getirir, yaşlanır ve ölürlür. Örneğin eritrositlerin yaşam süresi ortalama 120 gündür. Beyaz kürelerin bir kısmı 24-48 saat yaşarken bazıları birkaç hafta yaşar bazıları ise (hafıza hücreleri) bir insan ömrü süresince yaşarlar. Trombositlerin yaşam süresi ise 7-10 gündür. Buna göre tahmin edeceğimiz gibi her gün kan dokusuna ait milyonlarca hücre ölürken milyonlarcası da yeni yapılar dolaşıma katılır. Normal şartların dışına çıktığında, örneğin bir kanama halinde fazla miktarda eritrosit kaybedilirse eritrositlerin yapımı artarak bu durum telafi edilir veya vücut bir mikropla mücadele ederken artan

beyaz küre ihtiyacını yapımı artırarak karşılar. Yaşam süresi dolduğu için yıkılan hücreler aynen çöplerin işlenerek değerlendirilmesi gibi yıkım yerinde kendini oluşturan parçalara ayrılarak yeni hücrelerin yapımında kullanılır. Yani vücut kendine ait her yapı taşını korumaya, tekrar kullanmaya, hiçbir şeyi israf etmemeye programlıdır. Keşke insanlar vücudun düzeninden ders alabilseler.

Kan hücrelerinin yapım yeri kemik iliğidir. Kan hücreleri kemik iliğinde kök hücreden farklılaşarak çoğalırlar (hematopoiesis). Kan dokusuna ait kök hücreler, değişik kan hücrelerini oluşturabilme yeteneğindedirler. Aynen bir tohumdan bir meyve ağacı ve sonunda meyvelerin oluşması gibi kök hücre de hangi kan hücresini oluşturacaksa o hücrenin tohumu gibi hareket ederek bir yandan o kan hücresinin değişik olgunlaşma evrelerinden geçerken bir yandan da çoğalırlar. Bu değişim sırasında erken gelişme evrelerinde çoğalma fonksiyonu çok fazla iken daha sonra hücrenin olgunlaşma ve normal fonksiyonlarını kazanabilme için uğraşısı daha önemli bir yer tutar. Kök hücre o sırada hangi kan hücresine ne kadar gereksinim varsa onu yapmak için farklılaşır ve çoğalır. Bu eylem içinde tamamen hiyerarşik bir zincirle izlenir. Kök hücrenin hangi hücreyi oluşturacağı ve ne kadar hücre oluşturacağı bu olgunlaşma sürecinde hem ara kademeleri kontrol eden hem de daha kök hücre düzeyinde etkiyen bazı hücre salgıları (büyüme faktörleri, sitokinler) tarafından kontrol edilir ve belirlenir. Bu salgılar hem olgun bazı kan hücreleri tarafından, hem de kemik iliğinde kök hücre ve ondan olgunlaşmakta olan kan hücrelerine ev sahipliği yapan hücreler tarafından salınır. Anlaşıldığı gibi kemik iliği değişik kan hücrelerinin değişik olgunlaşma evrelerinde yapıla geldiği zengin çeşitlilik gösteren bir üretim yeridir. Bu üretim başlıca iki ana koldan yürür. Bunlardan birisi sonunda eritrositler, lökositler ve trombositleri oluşturan myeloid kol, diğeri ise sonunda lenfositleri oluşturan lenfoid koldur. Her iki koldan oluşan hücreler olgunlaşma ve çoğalma sürecinden geçerek yeterli olgunluğa gelince en ince kılcal damarların içine girerek dolaşıma katılırlar. Bu düzenin aksamadan yürümesi, kök hücre ve kemik iliğinin ev sahibi hücrelerinin ve değişik olgunlaşma kademelerini kontrol eden mekanizmaların hatasız ve bir saat dakikliği ve bir kuyumcu titizliğinde çalışması sayesinde mümkün olur.

Kemik iliğini değişik meyvelerin olgunlaşmakta olduğu bir meyve bahçesine benzetirsek, kanımızı da değişik olgun meyvelerin sergilendiği manav dükkanına benzetebiliriz. Bu manav dükkanındaki meyveler, kemik iliği bahçesinde olgunlaşarak gelmektedir. Bu benzetmede uymayan şey, her meyve kendisine ait bir tohumdan oluşurken kana salınan bütün kan hücrelerinin aynı kök hücreden olgunlaşarak kana salınmalarıdır. Anlaşıldığı gibi kök hücre her kan hücresini

oluşturabilme özelliğinde bir hücredir. Kan hücrelerini oluşturan kök hücreler olgunlaşma ve çoğalma sürecine başlamadan önce kendilerinin aynısını yaparak yedeklerler. Bu özelliği kök hücrelerin tükenmesini engeller. Kan hücrelerini oluşturan kök hücreler gibi sinir hücreleri, karaciğer hücreleri, bağ dokusu hücreleri ve diğer dokuların olgun hücrelerini de oluşturan kök hücreler vardır. Hatta bu kök hücreler bazı çok özel durumlarda farklılaşarak birbirlerinin olgun hücrelerini dahi üretebilmektedirler. Kök hücreler ve özellikleri ayrı bir yazı konusu olabilir.

Kan, çocuk anne karnında gelişirken karaciğer ve dalakta yapılır. Çocuğun anne karnındaki gelişme süreci içinde kanın yapım yeri kemik iliğine doğru kaymaya başlar. Doğumda kanın esas yapıldığı yer kemik iliğidir. Erişkinde bazı hastalık durumları dışında kanın yapıldığı yer kemik iliğidir. Başka bir deyişle kan yapan hücrelerin evi kemik iliğidir. Öyle ki, kan yapan kök hücreyi damardan kan dolaşımına verseniz kan yapmak üzere gidip yerleşeceği yer kemik iliği olacaktır. Kan yapan kök hücrenin gidip kemik iliğine yerleşmesi olayına evine yerleşme (homing) denir. Peki bu evde ne vardır? Bu sorunun cevabını anlamak için kemik iliğinin yapısını kısaca anlatacağım.

### **Kemik İliğinin Yapısı**

Kemik iliği kemik dokunun iç kısmında yer alan süngerimsi yapıda ince kemik ağ ve bu ağ içine dağılan ve en uzak yerlere kadar uzanan dallanmış, ince bir kılcal damar sistemi içine yerleşmiş bağ dokusu hücrelerinden (fibroblastlar, yağ hücreleri, makrofajlar, retikulum hücreleri vb) oluşmuştur. Bu bağ dokusu hücreleri ve damarın iç duvarını döşeyen endotel dediğimiz hücreler kan yapımında kök hücrelerle bizzat temas ederek veya yakın çevresini etkileyen çeşitli salgılarıyla kan yapımında önemli görev alacak şekilde özelleşmişlerdir. Kök hücrelerin normal kan hücreleri yapabilmeleri için bu yapı içinde belli noktalara yerleşmesi ve kemik iliğinin kendi hücreleri ile direkt teması, ayrıca onların salgıladığı, sitokin dediğimiz büyümeyi yönlendirici ve sağlayıcı salgılarla teması gerekmektedir. Kök hücrenin çevresinin (mikro çevre) (kemik iliği stroması) bu desteği olmazsa kan yapılamaz. Mikro çevreyi oluşturan hücreler de sürekli olarak yenilenirler. Bunları da oluşturan kendi kök hücreleri vardır. Bu hücrelerin de hastalıkları vardır. Anlaşılmaktadır ki sağlıklı kan yapımı sadece kan yapan kök hücrelerin değil kemik iliği stromasının da sağlıklı olmasına bağlıdır.

### **Kemik İliğini Görebilir Miyiz?**

Kan bilimi (hematoloji) ile uğraşanların (hematologlar) kanla ilgili pek çok olayda görmek istedikleri yer kemik

iliğidir. Kemik iliği kanın esas yapım yeri olduğu için kan yapımı ile ilgili herhangi bir aksaklığı birebir görebilmenin yolu kemik iliğini incelemektir.

Kemik iliği hasta yüzükoyun yatarken bel kemiğinin iki yan taraflarındaki leğen kemiği delinerek alınır. Burada kemik iliği örneği bel kemiğinden değil ona bitişen leğen kemiğinden alınmaktadır. Önce özel ilaçlarıyla cilt temizliği yapılır. Daha sonra kemik iliğinin alınacağı bölgede kemik (üzerini örten ve periost diye bilinen zarı) bir anestetik madde zerk edilerek uyuşturulur. Bu işlemlerden sonra özel kalınca bir iğnesi kemik içine sokulur ve iliğin olduğu yere kadar ilerletilir. İğne yerine gelince bir enjektör yardımı ile ilik dokusu emilir (aspirasyon). Aspire edilen ilik lam denilen bir cam üzerine yayılır, kuruduktan sonra özel boyaları ile boyanıp mikroskop altında incelenebilir. Kemik iliği aspirasyonu ile kan yapan kök hücreler ve bunlardan oluşmakta olan değişik olgunlaşma evrelerindeki kan hücreleri incelenebilir. Bu işlemi yapmakta kullanılan iğne iliğin içinde ilerletilirse ilik dokusu iğnenin içine girer. İğneye çeşitli hareketler verilerek iğne içindeki ilik dokusunun yerinden kopması sağlanabilir. Daha sonra çıkarılan iğnenin içinde kalan ilik dokusu özel ilaçlı sıvısı içinde değişik işlemlerden geçirilerek kesitler alınıp boyanarak tetkik edilir. Bu işleme kemik iliği biyopsisi denir ve hematolojik patoloji konusunda uzmanlaşmış patologlar tarafından değerlendirilir. Kemik iliği biyopsisi kök hücreden kan yapımını kemik iliği stroması içinde değerlendirir. Yani biyopsi ile aspirasyonun yeri ve kıymeti farklıdır. Bu nedenle çoğu kez daha geniş bilgi için bu iki işlem aynı anda yapılır.

Kemik iliği aspirasyonu cam üzerine yayılıp, özel boyalarla boyanarak mikroskop altında değerlendirildiğinde kemik iliğinde yer alan en genç ve olgunlaşmamış hücrelerden giderek olgunlaşmış olanlar ve kan dolaşımına katılmaya hazır hale gelmiş hücrelere kadar bütün hücreleri görmek mümkündür. Hematolog'lar kemik iliğindeki bu hücreleri görünümünden (morfoloji) tanırlar. Hangi hücrenin sonunda hangi hücreyi oluşturmak üzere hangi olgunlaşma evresinde hücre olduğu tanınır. Normal koşullarda yürüyen bir kan yapım süreci (hematopoiesis) içinde genç, olgunlaşmakta olan hücrelerin oranlarında değişiklikler (azalmalar veya çoğalmalar) veya hücrelerin görünümünde normale göre sapmalar olması hastalık olarak kabul edilir. Hücre görünümleri normal olduğu halde özellikle oransal değişiklikler olması hali bazı zorlanmalar halinde gelip geçici olarak ve durumu kurtarmak için oluyorsa bu durum hastalık değildir. Örneğin bir kanama veya kan bağıışı sonrasında kemik iliğinde eritrosit yapan genç öncül hücreler ve olgunlaşmakta olan eritrositlerin oranı artar. Aynı şekilde bir enfeksiyon halinde lökosit yapan öncül hücreler ve

bunlardan gelişen olgunlaşmakta olan hücrelerin oranı artabilir. Öyle ise bir hematolog sadece bu hücrelerin görünüm ve oranlarındaki sapmalar dışında böyle normal dışı durumların kan hastalıkları veya kan hastalığı dışı olaylarla ilişkisini de değerlendirmelidir.

Kemik iliği biyopsileri kemik iliğinde kan yapımına katılan hücre oranını değerlendirmekte ve kemik iliğinin stroması ile kan yapımında olan hücrelerin birbirleri ile etkileşimleri ve orantısal dağılımları için bilgi verir.

Olgun kan hücrelerini yapmak için değişimler geçirmekte olan kök hücreler sonunda hangi hücreyi yapacaksa o hücrenin erken dönem hücreleri olarak gelişimlerini sürdürürlerken hücre yüzeyinde içinde buldukları olgunlaşma dönemine ait yapılar taşırlar. Aslında her hücre çevresindeki ortam ile iletişimini hücre yüzeyinde bulunan bazı karbonhidrat, protein ve yağ yapısında veya bunların kombinasyonu ile oluşmuş moleküller vasıtasıyla yapar. Bu moleküller hücrelerin diğer hücreler tarafından yollanan sinyalleri alması, çeşitli büyüme faktörlerinin bu hücreler üzerinde etkilerini gösterebilmesi, bu hücrelerin görevlerini yapacakları yerlerde yerleşebilmeleri ve hücrelerin birbirleri arasındaki etkileşimi sağlamada önemli roller alırlar. Kan hücrelerini oluşturmak üzere değişik olgunlaşma evrelerinden geçen hücreler de içinde buldukları olgunlaşma döneminde gelişmeleri için kendilerine lazım olacak sinyal ve desteği sağlayacak moleküller taşırlar. Bir sonraki gelişme döneminde bu moleküllerden artık işi bitenler kaybolurken yeni olgunlaşma dönemi için gerekli olanlar hücre yüzeyinde belirirler. Günümüzdeki gelişmelerin ışığında artık bizler her olgun kan hücrelerini oluşturan değişik evrelerdeki hücrelerin gelişme evrelerinin her birinde hücre yüzeyinde bulunan moleküller yapıların neler olduğunu bilmekteyiz. Bu moleküller yapıların hangilerinin hücre yüzeyinde bulunduğunu tespit etmek de mümkündür. Tabii ki bu molekülleri tanımak, bu molekülleri belirleyecek karşıt yapıları oluşturmak (rekombinant moleküller), bunları işaretleyerek tespit edebilmek (flow cytometry=akım sitometrisi) teknolojideki çok hızlı ilerlemeler sayesinde olmuştur. Bütün bu teknolojik gelişmeleri kullanarak kemik iliğinde bulunan hücrelerin hangi olgun kan hücrelerinin hangi gelişme evresindeki hali olduğunu tespit etmek artık sadece görünümleri ile değerlendirmeye bağlı olarak değil fakat moleküller yöntemlerle ve daha büyük bir duyarlılıkla yapılabilmektedir. Günümüzde kemik iliği aspirasyonları bu metotlar kullanılarak da değerlendirilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu ile alınan hücreler ayrıca kromozomlarında meydana gelmiş olan anormalliklerin tespiti için de kullanılırlar. Bu konu sitogenetik biliminin konusudur. Anormal hücre klonunun hangi kromozom bozukluğunu taşıdığına saptanması

hastalığın tanısını sağladığı gibi bu hücrelerin ileriki davranışları için önemli bilgi verir. Bu bilgi sayesinde hastaya uygulanacak tedavinin yönü belirlenir.

### **Bağışıklık Sistemi**

Kan yapımını anlatırken ağırlığı myeloid kola (eritrosit, lökosit ve trombositleri yapan kol) verdim. Ancak kök hücreden kaynaklanarak çoğalan bir de lenfoid kol vardır. Lenfoid kol bağışıklık sisteminin temel hücreleri olan lenfositleri oluşturur. Lenfositler fonksiyonlarını başlıca iki mekanizma ile yaparlar. Bunlardan birisi yabancı hücreyi veya mikrop istilasına uğramış hücreleri tanıma, onlara direkt olarak yapışarak çeşitli salgılarıyla onları yok etmektir. Bu grup lenfositler T lenfositleri olarak bilinirler. Bu mekanizma ile yürütülen bağışıklık sistemi, hücresel immünite olarak bilinir. Diğer mekanizma ise B lenfositleri tarafından yürütülür. Burada yabancı hücreye ait yabancı moleküler yapılar (antijen) yine bağışıklık sistemine ait özelleşmiş hücreler tarafından hazırlanarak B lenfositlerine tanıtılır. Bu tanıma işleminden sonra B lenfositleri bu yabancı moleküler yapıya karşı antikor denilen salgılar salarlar. Bu salgılar yabancı hücreye yapışarak onların ya doğrudan doğruya veya bağışıklık sistemine ait özelleşmiş diğer hücreler tarafından yok edilmesine yararlar. Bu tür bağışıklık sistemine de humoral immünite denilir. Kan yapan kök hücrenin lenfoid kolu bu hücreleri yapar. Bu sırada T lenfositleri yabancı hücreyi tanımak fakat bu arada kendine ait yapıları kollamak ve onları yabancından ayırmak için ve fonksiyonları sırasında işin dozunu kaçırmadan nerede duracağını kontrol edecek hücre alt gruplarını da oluşturmak için eğitimden geçirilirler. Bu eğitimin yeri timus'tur. Timus özellikle anne karnındaki bebeğin gelişme döneminde çok büyük olan sonraki dönemlerde giderek küçülen, erişkin yaşlarda artık bir kalıntı haline dönen ve göğüs boşluğunda kalp'in önünde yer alan bir organdır. Timus T lenfositlerinin özelliklerini kazanmaları için eğitildikleri üniversite'dir. Ancak bu üniversiteden mezun olduktan sonra görevlerini yapacak ehliyeti kazanabilirler. B lenfositleri ise lenf bezleri, barsak iç yüzü, deri altı, solunum yollarının iç yüzleri gibi vücudun yabancı yapılarla karşılaşabileceği tüm yerlere dağılmıştır. Yani lenfositlerin ilk yapım yeri kemik iliği olmakla beraber gelişimlerini sürdürdükleri evleri hemen tüm vücuttur. Bir kere yabancıya karşı antikorlar geliştirmek için hazırlıklarını yaparlar ve çoğalırlar. Lenfoid kolda bulunan hücrelerin kaynak aldığı ve ilk çoğaldıkları yer kemik iliği olmakla beraber bunların fonksiyonlarını yapmak üzere eğitilip olgunlaştıkları yerler çeşitlidir. Lenfositler işlerini yaparken çok büyük bir işbirliği halinde çalışırlar, değişik kademedeki fonksiyonlar için özelleşmiş hücreler vardır. Bu hücreler ya

birbirleri ile direkt temas ederek veya sitokin adı verilen salgılarıyla haberleşirler. Bağışıklık sisteminin de kendi içinde son derece gelişmiş, hiyerarşik bir çalışma düzeni vardır. Bu düzeni bozucu sapmalar hastalık olarak karşımıza çıkar.

### **Bağışıklık Sistemini Görebilir Miyiz?**

Bağışıklık sistemi, çeşitli testlerle kontrol edilebilir. Örneğin çeşitli mikroplara karşı antikor yapabilme ve bunların miktarı, çeşitli yabancı moleküllere karşı hücresel yanıtlar deneylerle ölçülebilir. Lenfositlerin yapısal bozuklukları ile oluşan kanserleri de -aynen myeloid kolda olduğu gibi- hem görünümeleri, hem lenf bezi içindeki yerleşimleri, hem üzerlerinde normalde bulunmaması gereken yapıları taşımaları, hem de kromozom anormalliklerinin varlığının saptanması gibi metotlarla saptamak mümkündür. Bu amaçla lenfositlerin bir sürü evinden en önemlilerinden birisi olan lenf bezleri cerrahi olarak çıkarılarak incelenebilir. Lenf bezi biyopsisi denilen bu işlemde sonra doku hem mikroskop altındaki görünümü, hem hücrelerin üzerinde taşıdıkları işaretlerin saptanması, hem de çeşitli kromozom anormalliklerinin tespiti gibi işlemlerden geçirilerek bozukluğun hangi kademedeki kaynak aldığı ne tür bir bozukluk olduğu, buna göre hastalığın huyu, davranış şekli anlaşılabilir.