



*Bu proje Avrupa Birliği ve Türkiye Cumhuriyeti
tarafından finanse edilmektedir*

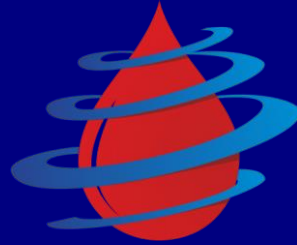
**Türkiye 2008 Ulusal IPA (Katılım Öncesi Mali Yardım)
Programı**

TR0802.15-01/001

Türkiye’de Kan Tedarik

Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek

Projesi



Taslak Kanın Uygun Klinik Kullanımı Rehberi

Ocak, 2014



1
2

ÖNSÖZ

TASLAK

3
4
5
6

KISALTMALAR

TASLAK

İçindekiler

7		
8		
9	ÖNSÖZ	2
10	KISALTMALAR	3
11	HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA	
12	TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	9
13	İçindekiler:.....	10
14	1.1. Eritrosit Transfüzyonu Uygulamaları.....	11
15	1.1.1.Eritrosit Konsantresi:.....	11
16	1.1.2. Lökosit Azaltılmış Eritrosit Konsantresi (Lökodepleksyon) :.....	12
17	1.1.3. Yıkanmış Eritrosit Konsantresi:.....	12
18	1.1.4. Işınlanmış Eritrosit Konsantresi:.....	12
19	1.1.5. Dondurulmuş Eritrosit Konsantresi:	13
20	1.2. Trombosit Transfüzyonu Uygulamaları	13
21	1.3. Taze Donmuş Plazma ve Kriyopresipitat Uygulamaları	16
22	1.3.1. Taze Donmuş Plazma.....	16
23	1.3.2. Kriopresipitat.....	17
24	1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Transfüzyon Uygulamaları	17
25	1.4.1. Eritrosit Transfüzyonu	17
26	1.4.2. Trombosit Transfüzyonu	19
27	1.4.3. Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu	19
28	1.4.4. Granülosit Transfüzyonu	19
29	KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	23
30	İçindekiler:.....	24
31	2.1 Giriş.....	26
32	2.2. Kan Korunumu Amaçlı Tavsiyelerin Özeti	26
33	2.2.1. Risk Değerlendirme	26
34	2.2.2. Tavsiyeler.....	26
35	2.3. Kardiyak Prosedürler Geçiren Hastalarda Kan Korunumu Hakkında Tavsiyeler	27
36	2.3.1. Preoperatif girişimler.....	27
37	2.3.2. İntraoperatif kan idaresi amacıyla kullanılan ilaçlar.....	28
38	2.3.3. Kan idaresinde kullanılan kan bileşenleri	28
39	2.3.4. Kan kurtarma girişimleri	29
40	2.3.5. Minimal invaziv prosedürler	29

41	2.3.6. Perfüzyon girişimleri.....	30
42	2.3.7. Topikal hemostatik ajanlar	31
43	2.3.8. Kan kaynaklarının idaresi.....	31
44	2.4. Kılavuzdaki Tavsiyeleri Destekleyen Kanıtlar.....	32
45	2.4.1.Preoperatif Girişimler	32
46	2.4.2.İntraoperatif Kan İdaresi için Kullanılan İlaçlar	36
47	2.4.3. Kan Korunumu için Kullanılan Kan Bileşenleri.....	38
48	2.4.4. Kan Kurtarma Girişimleri	46
49	2.4.5. Minimal İnvaziv Prosedürler.....	49
50	2.4.6. Perfüzyon Girişimleri	49
51	2.4.7. Topikal Hemostatik Ajanlar	55
52	2.4.8. Kan Kaynaklarının İdaresi	59
53	ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIM KAN KULLANIM REHBERİ	86
54	İçindekiler:.....	86
55	3.1. Amaç.....	87
56	3.2. Yöntem	87
57	3.3. Kan transfüzyonu odaklı anestezi öncesi değerlendirme.....	87
58	3.3.1. Hemostatik fonksiyon.....	87
59	3.3.2. Anemi	93
60	3.3.3. Pediatrik Hastalar	96
61	3.4. İntraoperatif Kan Kullanım Kılavuzu	107
62	3.4.1. Hastaya kan transfüzyonu yapılırken uyulması gereken prensipler nelerdir?	107
63	3.4.2. İntraoperatif allojenik kan transfüzyonunun azaltılması için uygulanan yöntemler nelerdir?	108
64		108
65	3.4.3. İntraoperatif kanama takibinde kullanılan parametreler nelerdir?	110
66	3.4.4 Kan bileşenlerinin intraoperatif kullanılması ile ilgili genel prensipler nelerdir?	112
67	3.4.5 Elektif cerrahilerde kan ve kan bileşeni transfüzyonu endikasyonları nelerdir?.....	113
68	3.4.6. İntraoperatif acil kan kayıplarının tanımlanması nasıl olmalıdır?	116
69	3.4.7. İntraoperatif acil trombosit transfüzyon endikasyonları nelerdir?	118
70	3.4.8. İntraoperatif acil TDP transfüzyon endikasyonları nelerdir?.....	118
71	3.4.9. Major travmalı hastada fibrinojen, kriyopresipitat, antifibrinolitik ajanlar ve diğer	
72	bileşenlerin kullanımı nasıl olmalıdır?	119
73	3.5. Post-operatif kan kullanım kılavuzu	123
74	3.5.1 Post-operatif dönemde transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yapılacaklar:.....	124

75	3.5.2.Post-operatif Transfüzyon Tedavisi:.....	124
76	3.5.3. Post-operatif Kan Toplanması Nedir, Nasıl uygulanır?.....	126
77	3.6. Yoğun bakım ünitesinde kan kullanım kılavuzu.....	128
78	3.6.1. Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Transfüzyonu ve Anemiye Düzeltmeye Yönelik Tedaviler ..	128
79	3.6.2. Özel Durumlarda Yoğun Bakım Ünitesinde Eritrosit Kullanımı	130
80	3.6.3. Yoğun Bakım Ünitesinde Trombosit Kullanımı	132
81	3.6.4. Yoğun Bakım Ünitesinde Taze Donmuş Plazma Kullanımı	134
82	3.6.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Kriyopresipitat Kullanımı	135
83	GEBELİKTE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	139
84	4.1. Kritik Noktalar.....	140
85	4.2.Gebelikte gerçekleşen hematolojik değişiklikler	140
86	4.3.Gebelikte obstetrik kanama	141
87	4.4. Postpartum hemorajide tedavi	142
88	YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	146
89	İçindekiler	147
90	5.1.Yenidoğan döneminin transfüzyon tıbbi açısından sergilediği farklılıklar.....	148
91	5.2.Yenidoğanda eritrosit transfüzyonu uygulamaları	148
92	5.3.Yenidoğanlarda kan değişimi uygulamaları(Exchange Transfüzyon)	152
93	5.3.1.Endikasyon ve Hedef:	152
94	5.3.2.Kan Değişimi için kullanılacak bileşenin özellikleri nelerdir?	152
95	5.4. Yenidoğan Döneminde Taze Donmuş Plazma Transfüzyonunun İlkeleri	153
96	5.5. Yenidoğan Döneminde Trombosit Transfüzyonunun İlkeleri.....	154
97	5.6. Yenidoğan Döneminde Granülosit Transfüzyonunun İlkeleri	154
98	HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI.....	157
99	İçindekiler:.....	158
100	TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR	174
101	İçindekiler:.....	174
102	KAN TRANSFÜZYONUNUN ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI	199
103	8.1. Kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyonlar	202
104	8.1.1. Hepatit virüsleri:.....	204
105	8.1.2. Retrovirüsler	207
106	8.1.3. Herpes virüsler	209
107	8.1.4. Parvovirüs B19.....	211

108	8.1.5. Batı Nil Virüsü ve diğer Arbovirüsler.....	211
109	8.1.6. Diğer Virüsler.....	212
110	8.1.7. Prion Hastalıkları	213
111	8.2. Kan yoluyla bulaşan bakteriyel enfeksiyonlar	215
112	8.2.1. Spiroketler	215
113	8.2.2. Diğer bakteriler:.....	215
114	8.2.3. Eritrosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu.....	216
115	8.2.4. Trombosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu	216
116	8.2.5. Transfüzyonla ilişkili bakteriyel sepsis bulguları.....	217
117	8.2.6. Kan bileşenlerinin kontaminasyon kaynakları	217
118	8.2.7. Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler	218
119	8.3. Kan transfüzyonu yoluyla bulaşan paraziter hastalıklar	220
120	8.3.1. Sıtma.....	221
121	8.3.2. Chagas	224
122	8.3.3. Babesiosis	225
123	8.3.4. Leishmaniosis	226
124	8.3.5. Toxoplasmozis	226
125	8.3.6. Helmint Enfestasyonları	226
126	TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ NON-İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR.....	229
127	9.1. Masif Transfüzyon Komplikasyonları.....	231
128	9.2. Sitrat Toksisitesi.....	231
129	9.3. Elektrolit Bozuklukları.....	233
130	9.4. Hipotermi	233
131	9.5. Mikroagregatlara Bağlı Gelişen Reaksiyonlar	234
132	9.6. Dolaşım Yüklenmesi	235
133	9.7. Non-immün Hemoliz	236
134	9.8. Hipotansif Reaksiyonlar	236
135	9.9. Lökositi azaltılmış kan bileşenlerine karşı oküler reaksiyonlar (Kırmızı Göz Sendromu)....	237
136	9.10. Plastik yumuşatıcı toksisitesi	237
137	9.11. Özel transfüzyon uygulamalarında reaksiyonlar	237
138	9.11.1. Granülosit transfüzyon reaksiyonları	237
139	9.11.2. Otolog transfüzyon reaksiyonları	238
140	9.12. Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi	238

141	9.13. Hava embolisi	238
142	MASİF TRANSFÜZYON POLİTİKASI.....	241
143		
144		

TASLAK

145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167

1

HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Güncellenme Tarihi: Ocak 2014

Hazırlayanlar:

Prof.Dr.Gülsan Türköz Sucak

Prof.Dr.Ahmet Özet

Doç.Dr.Zeynep Arzu Yeğin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Beşevler, 06500, Ankara, Türkiye /Turkey

168	İçindekiler:
169	
170	1.1. Eritrosit Transfüzyonu Uygulamaları
171	1.2. Trombosit Transfüzyonu Uygulamaları
172	1.3. Taze Donmuş Plazma ve Kriyopresipitat Uygulamaları
173	1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Transfüzyon Uygulamaları
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

1.1. Eritrosit Transfüzyonu Uygulamaları

Transfüzyon uygulaması hematolojik ve onkolojik hastalıkların klinik seyrinde önem taşımaktadır. Transfüzyon ilişkili akut komplikasyonların yanı sıra, transfüzyon yüküne ikincil gelişen kronik komplikasyonlar ve organ hasarları morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Demir birikimine aday olan bu hastalarda genel yaklaşım transfüzyon eşiğinin düşük tutulması yönündedir.

1.1.1. Eritrosit Konsantresi:

Bir ünite eritrosit konsantresi 280 ± 50 mL'dir, raf ömrü 42 gündür. Kanın oksijen taşıma kapasitesinin artırılması amacıyla kullanılır. Ek sorunu olmayan ve kemoterapi alan akut lösemi, lenfoma ve kök hücre nakil hastalarında eritrosit transfüzyon sınırı 8 gr/dL olarak kabul edilir. Hemogloblin (Hb) değeri tek başına oksijenizasyonun göstergesi değildir. Hipovolemik durumlarda hematokrit aneminin derecesini doğru yansıtmayabilir. Eritrosit transfüzyon endikasyonları bireysel faktörlere göre değişiklik gösterir (Tablo 1).

Tablo 1 : Kanıt Düzeyine göre Eritrosit Transfüzyon Endikasyonları

Hemogloblin Düzeyi	Risk Faktörleri*	Transfüzyon	Kanıt Düzeyi
≤ 6 gr/dL	-	Evet	IC
> 6-8 gr/dL	Risk faktörü ϕ	Hayır	IC
	Risk faktörleri (+)	Evet	IC
	Anemiye ikincil hipoksi bulguları**	Evet	IC
> 8-10 gr/dL	Anemiye ikincil hipoksi bulguları	Evet	IIC
> 10 gr/dL	-	Hayır	IA

*Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık

**Taşikardi, hipotansiyon, EKG'de iskemi bulguları, laktik asidoz

Kronik hastalık anemisinde hematokrit $<21-24$ ve Hb düzeyi $<7-8$ gr/dL ise eritrosit transfüzyon endikasyonu doğar (Kanıt düzeyi : IC).

Hematolojik ve onkolojik hastalıklarda eritropoetin (EPO) tedavisinin Hb düzeyi 11-13 gr/dL olacak şekilde uygulanması önerilir. Düşük riskli myelodisplastik sendromda Hb <10 gr/dL ve EPO <500 mIU/ml ise EPO tedavisi uygulanır . Transferrin saturasyonu <20 olan kişilerde EPO ile eş zamanlı demir replasmanı yapılmalıdır .

Otoimmün hemolitik anemilerde transfüzyon kararı hasta temelli verilir. Hemolitik aneminin tipi, şiddeti ve nedeni transfüzyon kararının verilmesinde önemlidir. Sıcak antikorla oluşan hemolitik anemilerde otoantikor kan grubu antijenlerine karşı oluşur, bu nedenle uyumlu kan bulunması güçtür. Bu durumda tespit edilen bir alloantikor yoksa eritrosit replasmanı güvenle yapılabilir.

215 Kapsamlı Rh ve alt grup analizi yapılarak transfüzyon için en uygun kan seçilir. Hemolitik anemilerde
216 hastanın kliniği stabil değilse ve transfüzyon endikasyonu varsa transfüzyondan kaçınılmamalıdır.

217 **1.1.2. Lökosit Azaltılmış Eritrosit Konsantresi (Lökodepleksiyon) :**

218 Günümüzde en sık kullanılan lökodepleksiyon yöntemi filtrasyondur.

219 **1.1.2.1. Endikasyonları:**

- 220 a. Hemolitik olmayan febril transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi gereken durumlarda
221 kullanılır (özellikle çok transfüzyon yapılan hastalarda ve multiparlarda).
- 222 b. HLA antijenlerine karşı gelişebilecek alloimmünizasyonu engellemek için kullanılır.
- 223 c. Transfüzyon ilişkili immünmodülasyonu engellemek için kullanılır (özellikle cerrahi
224 sonrasında).
- 225 d. CMV(-) alıcılarda CMV(-) ürün bulunmadığında kullanılır.

226 **1.1.3. Yıkanmış Eritrosit Konsantresi:**

227 Birincil amacı plazma proteinlerinin ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Hazırlanan ürün 24 saat içinde
228 kullanılmalıdır.

229 **1.1.3.1. Endikasyonları:**

- 230 - Allerjik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için kullanılır. Steroid ve antihistaminik
231 uygulamasına karşı ağır ve tekrarlayan reaksiyonlarda kullanımı önerilir.
- 232 - IgA eksikliği olan kişilerde anafaktik reaksiyonların önlenmesi için kullanılır. Bu işlem en az 3L
233 Serum Fizyolojik ile gerçekleştirilir.

234 **1.1.4. Işınlanmış Eritrosit Konsantresi:**

235 Eritrositler 25–50 Gy ile ışınlanmalıdır. Işınlama sonrası raf ömrü 28 gündür.

236 **1.1.4.1. Endikasyonları :**

- 237 a. Allojeneik kök hücre nakli: Hazırlama rejiminden itibaren nakil sonrası 6. aya kadar veya
238 kronik Graft versus Host Hastalığı (GvHH) yokluğunda lenfosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ olana kadar
- 239 b. Allojeneik kök hücre vericileri
- 240 c. Otolog kök hücre nakli: Kök hücre toplanmasından 7 gün önce başlanarak nakil sonrası 3. aya
241 kadar
- 242 d. HLA uygun vericilerden veya 1. derece akrabalarından alınan kan ve kan bileşenleri
- 243 e. Hematolojik maliniteler: Akut lösemiler, kronik lösemiler, myelodisplastik sendrom

- 244 f. Hodgkin hastalığı: Tedavinin herhangi bir aşamasında
- 245 g. Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar: Fludarabin, kladrabin ve klorafabin tedavisinin
- 246 herhangi bir aşamasında
- 247 h. Antitimosit globulin (ATG), Alemtuzumab gibi ilaçlarla tedavi edilen hastalar
- 248 i. Konjenital immün yetmezlik durumları
- 249 j. İntrauterin transfüzyonlar
- 250 **1.1.4.2. Işınlanması gereken kan bileşenleri:** Eritrosit konsantresi, trombosit konsantresi, granülosit
- 251 konsantresi, tam kan, taze plazma
- 252 **1.1.4.3. Işınlanması gerekmeyen kan bileşenleri:** Taze donmuş plazma, kriyopresipitat, plazma
- 253 ürünleri, albümin, intravenöz immunglobulin
- 254 **1.1.5. Dondurulmuş Eritrosit Konsantresi:**
- 255 Kriyoprotektif ajan olarak gliserol kullanılır. Eritrositler alındıktan sonra 6 gün içinde dondurulmalıdır.
- 256 -65°C 'nin altında 10 yıl saklanabilir. Eritildikten sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.
- 257 **1.1.5.1. Endikasyonları :**
- 258 a. Nadir bulunan kan gruplarında uygulanabilir.
- 259 b. Planlı cerrahi girişim için veya çoklu allo-antikoru olan hastalarda otolog dondurma işlemi
- 260 yapılabilir.
- 261 **1.2. Trombosit Transfüzyonu Uygulamaları**
- 262 Trombosit konsantreleri $20-24^{\circ}\text{C}$ 'de 5 gün süreyle saklanabilir. 40–70 cc plazma içinde konsantre
- 263 halindedir. Her bir konsantre içinde en az $5,5 \times 10^{10}$ trombosit bulunmalıdır. 4–6 trombosit
- 264 konsantrasyonundan havuz trombosit konsantresi oluşturulabilir. Aferez trombosit konsantresi
- 265 yaklaşık 250 cc'dir. Her bir aferez ünitesinde en az 3×10^{11} trombosit bulunması gerekir. Trombosit
- 266 transfüzyonunda ABO uyumu gözetilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**).
- 267 **1.2.1. Hematolojik/onkolojik hastalığı ve kronik/tedaviye dirençli trombositopenisi olan kişilerde**
- 268 **trombosit transfüzyon endikasyonları:**
- 269 **1.2.1.1.** Klinik olarak III-IV. derece kanama bulgusu olması durumunda yapılır
- 270 (**Kanıt düzeyi: IB**).
- 271 **1.2.1.2.** Cerrahi girişim öncesi yapılır (**Kanıt düzeyi: IC**).
- 272 **1.2.1.3.** Trombosit sayısı $<5000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit konsantresi verilir
- 273 (**Kanıt düzeyi: IIB**).
- 274 **1.2.2. Artmış trombosit yıkımı olan kişilerde trombosit transfüzyon endikasyonları:**

- 275 **1.2.2.1.** Ciddi kanaması olan immün trombositopeni olguları **(Kanıt düzeyi: IIC)**.
- 276 **1.2.2.2.** Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendromda (HÜS)
- 277 diğer tüm tedavi seçenekleri uygulanmasına karşın ciddi kanama olması **(Kanıt düzeyi: IIC)**.
- 278 **1.2.2.3.** Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromunda (YDP) eşlik eden ciddi kanama
- 279 olması **(Kanıt düzeyi: IIC)**.
- 280 **1.2.3.** Akut trombosit yapım bozukluğu olan kişilerde trombosit transfüzyon endikasyonları:
- 281 **1.2.3.1.** Akut lösemi hastalarında trombosit sayısı $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ise profilaksi ya da aşikâr
- 282 kanama varlığında tedavi amaçlı **(Kanıt düzeyi: IA)**.
- 283 **1.2.3.2.** Ağır GvHH, mukozit veya sistit gibi komplikasyonları olmayan kök hücre
- 284 alıcılarında trombosit sayısı $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ise veya aşikâr kanama varsa
- 285 **(Kanıt düzeyi: 1C)**.
- 286 **1.2.3.3.** Ek risk faktörü olmayan solid tümörlerde trombosit sayısı $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ise veya aşikâr
- 287 kanama varsa **(Kanıt düzeyi: IC)**.
- 288 **1.2.4.** Trombositopenisi olan hastalarda kanama için risk faktörleri :
- 289 a. Enfeksiyon
- 290 b. Graft versus Host Hastalığı
- 291 c. Kanama bulgusu
- 292 d. Ateş ($>38^\circ\text{C}$)
- 293 e. Lökositoz
- 294 f. Koagülasyon bozuklukları
- 295 g. Trombosit sayısında hızlı düşüş olması
- 296 • Trombositopeni ve yukarıdaki risk faktörlerinden en az birinin olduğu hematolojik/onkolojik
- 297 hastalıklarda trombosit sayısı $>20,000/\mu\text{L}$ olacak şekilde profilaktik trombosit verilmesi
- 298 önerilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.
- 299 • Akut karaciğer yetmezliğinde trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise veya kanama bulgusu varsa
- 300 trombosit replasmanı yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi: IC)**.
- 301 • Hayatı tehdit eden kanamada trombosit sayısı $<100,000/\mu\text{L}$ ise trombosit transfüzyonu
- 302 yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi: IIC)**.
- 303 **1.2.5.** Girişimsel işlemlerden önce trombosit profilaksisi :
- 304 **1.2.5.1.** Elektif lomber ponksiyon öncesinde trombosit sayısı $\leq 50,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik
- 305 trombosit verilmelidir **(Kanıt düzeyi: IC)**. Klopidoğrel ve aspirin gibi kombine antiagregan
- 306 tedavi alanlarda lomber ponksiyon öncesinde profilaktik trombosit sayısına bakılmaksızın
- 307 trombosit konsantresi verilebilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

308 **1.2.5.2.** Transjuguler karaciğer biyopsisi öncesinde trombosit sayısı $<10,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik
309 trombosit konsantresi verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**). Perkütan karaciğer biyopsisinde
310 trombosit sayısının $> 50,000 /\mu\text{L}$ olması önerilir (**Kanıt düzeyi: IC**).

311 **1.2.5.3.** Eklem aspirasyonu öncesinde trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi
312 yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

313 **1.2.5.4.** Diş tedavisi öncesinde kanamaya eğilim yaratan bir durum varsa ve trombosit sayısı
314 $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

315 **1.2.5.5.** Endoskopi ve endoskopik biyopsi öncesi trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit
316 profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

317 **1.2.5.6.** Bronkoskopi öncesi trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ve transbronşial biyopsi öncesi
318 trombosit sayısı $<50,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

319 **1.2.5.7.** Kemik iliği biyopsisi öncesi profilaktik trombosit replasmanı önerilmez (**Kanıt düzeyi:**
320 **IC**).

321 **1.2.5.8.** Santral venöz kateter takılmadan önce trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit
322 profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

323 **1.2.5.9.** Girişimsel cerrahi işlemlerden önce eşlik eden ek risk faktörü yoksa trombosit sayısı
324 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ olacak şekilde trombosit replasmanı yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

325 **1.2.5.10.** Minör cerrahi girişimlerden önce trombosit sayısı $\leq 20,000/\mu\text{L}$ ise (**Kanıt düzeyi:**
326 **IIC**), majör cerrahi girişimlerden önce $<50,000/\mu\text{L}$ ise (**Kanıt düzeyi: IIC**), majör cerrahi
327 girişimlerden önce kanama açısından yüksek risk mevcutsa (göz ve intrakranial operasyonlar)
328 ve trombosit sayısı $<100,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

329 **1.2.5.11.** Spinal anestezide trombosit sayısı $<50,000/\mu\text{L}$ ise (**Kanıt düzeyi: IC**), epidural
330 anestezide $<80,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılır (**Kanıt düzeyi: IC**).

331 **1.2.6. Trombosit refrakterliği :**

332 Trombosit refrakterliğinin doğrulanması için transfüzyondan önce, transfüzyondan 1 saat sonra ve 20
333 saat sonra trombosit sayımı yapılır.

334 **CCI (Corrected Count Increment)**

335 $\frac{\text{Trombosit artışı } (\mu\text{L}) \times \text{Vücut yüzey alanı } (\text{m}^2)}{\text{Transfüze edilen trombosit sayısı } (\times 10^{11})}$

336

337 **Trombosit refrakterliğinin doğrulanması için $\text{CCI}_{1.\text{saat}} < 7,500$ ve $\text{CCI}_{20.\text{saat}} < 4,500$ olmalıdır.**

338 HLA antikorları gösterilmiş kişilere HLA uyumlu aferez trombosit verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IB**).

339 Trombosit refrakterliğinin immün olmayan nedenleri ateş, sepsis, YDP, splenomegali, GvHH,
340 venooklüziv hastalık, kanama ve ilaçlardır (amfoterisin B, heparin)(Bkz.Transfüzyonun İmmünolojik
341 Komplikasyonları).

342 **1.2.7. Trombosit transfüzyonunun kontrendike olduğu durumlar:** Trombotik trombositopenik
343 purpura, heparin ilişkili trombositopeni, konjenital IgA eksikliği olan hastalarda yaşamı tehdit eden
344 kanama bulgusu yok ise trombosit transfüzyonu kontrendikedir.

345 **1.3. Taze Donmuş Plazma ve Kriyopresipitat Uygulamaları**

346 **1.3.1. Taze Donmuş Plazma**

347 Toplam 250 cc'dir. Eritildikten sonra 24 saat süreyle 2-6°C'de saklanabilir. Tedavi dozu 10-20
348 mL/kg'dır. ABO uyumlu olmalıdır, ancak Rh uyumu aranmaz.

- 349 • Akut kan kaybında veya yaygın mikrovasküler kanamaya eşlik eden koagülopati durumunda
350 (PT<%50, aPTT>45 sn ve/veya fibrinojen <1g/L) 15-20 ml/kg dozunda plazma infüzyonu
351 yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).
- 352 • Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ve koagülasyon bozukluğu olan kişilerde PT<%50 ise ve
353 majör kanama varsa 20 ml/kg plazma infüzyonu yapılmalıdır. Hedef, kanamanın durdurulması
354 ve PT'nin en az %50 olmasıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- 355 • Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve koagülopatisi olan kişilerde (PT<%50 ve/veya
356 fibrinojen <1g/L) eşlik eden ciddi kanama varsa 20 mL/kg plazma infüzyonu yapılmalıdır
357 (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- 358 • Akut TTP'de günlük, 40–60 mL/kg dozda taze donmuş plazma kullanılarak plazma değişimi
359 yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IA**).
- 360 • Konjenital ADAMTS13 eksikliğinde TTP rölapsını önlemek için her 1-3 haftada bir plazma
361 infüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- 362 • Ağır kalıtsal faktör V eksikliğinde (faktör aktivitesi < %5), cerrahi süresince faktör düzeyi
363 %15–20 olacak şekilde 15-20 mL/kg dozunda plazma infüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi:**
364 **IC**).
- 365 • Ağır kalıtsal faktör XI eksikliğinde, cerrahi süresince lokal önlemler (fibrin yapıştırıcı),
366 desmopresin ve antifibrinolitik ajanlara karşın kanama kontrolünün sağlanamadığı
367 durumlarda, faktör düzeyi %20 olacak şekilde 20 mL/kg dozunda plazma infüzyonu
368 yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC+**).

369 **1.3.1.1. Taze Donmuş Plazma Endikasyonları:**

- 370 a. Kazanılmış çoklu koagülasyon faktör eksiklikleri
- 371 b. Faktör konsantresi bulunmayan izole kalıtsal faktör eksiklikleri
- 372 c. Karaciğer yetmezliği
- 373 d. Masif transfüzyon
- 374 e. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu

- 375 f. Warfarin etkisinin antagonizasyonu (acil durumlarda ve kanama varlığında)
- 376 g. Trombotik trombositopenik purpura ve diğer trombotik mikroanjiopatiler, diffüz alveolar
- 377 hemoraji, katastrofik antifosfolipid sendromu
- 378 h. Spesifik faktör konsantrasi bulunmayan doğal antikoagulan eksiklikleri

379 Taze donmuş plazma, immün yetmezlik tedavisinde, yanık ve yaraların iyileşmesinde, volüm

380 genişletici ve beslenme solüsyonu olarak kullanılmamalıdır.

381 1.3.2. Kriopresipitat

382 Taze donmuş plazmanın 2–6°C’de yavaşça eritildikten sonra yeniden santrifüj edilmesinin ardından

383 üste kalan kısmın uzaklaştırılması sonucu torbada kalan 10–15 ml çökeltidir. İçerisinde FVIII,

384 fibrinojen, von Willebrand faktör ve FXIII bulunur. Saklama koşulları taze donmuş plazma gibidir.

385 1.3.2.1. Endikasyonları:

- 386 a. Fibrinojen eksikliği (<1 g/L)
- 387 b. Masif transfüzyon
- 388 c. Trombolitik tedavinin antagonizasyonu
- 389 d. Konjenital afibrinojenemi/Hipofibrinojenemi/Disfibrinojenemi
- 390 e. Faktör XIII eksikliği
- 391 f. Üremik kanamalar, amniotik sıvı embolisi ve yılan sokması da olası endikasyonlardır.

392 1.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Transfüzyon Uygulamaları

393 1.4.1. Eritrosit Transfüzyonu

394 ABO ve Rh uyumlu olmalıdır. Transfüzyon yükü yüksek olan hastalarda (orak hücreli anemi, talasemi,

395 ağır aplastik anemi, myelodisplastik sendrom) genişletilmiş antijen taraması önerilir (Kell, Duffy, Kidd,

396 MNS). Böylelikle bu grup hastada alt grup uyumlu kan verilmesi mümkün olabilir.

- 397 • Ciddi kardiyak yetmezlik veya semptomatik anemi yoksa Hb için eşik değer 8 gr/dl,
- 398 hematokrit için %25’tir.

399 1.4.1.1. ABO Uyumsuz Hematopoetik Kök Hücre Nakli

400 Allojeneik kök hücre nakli olgularının %40-50’sinde ABO uyumsuzluğu mevcuttur. Alıcı-verici

401 arasındaki ABO uyumsuzluğu majör (alıcıda vericinin eritrositlerine karşı antikor bulunur), minör

402 (vericide alıcının eritrositlerine karşı antikor bulunur) ve major/minör şeklinde olabilir. ABO

403 uyumsuzluğunun toplam sağkalım, graft rejeksiyonu ve GvHH üzerine etkisi yoktur. Ancak ABO

404 uyumsuzluğu ciddi hemolitik reaksiyonlara neden olabilir. ABO uyumsuz nakillerdeki transfüzyon

405 yaklaşımı **Tablo 2’de** açıklanmıştır.

406 **1.4.1.1.1.Kök hücre nakli öncesi:**

407 Transfüzyon alıcı kan grubuna göre yapılmalıdır.

408 **1.4.1.1.2.Kök hücre nakli sonrası:**

409 **1.4.1.1.2.1.Major uyumsuzluk:** Eritrosit transfüzyonu O ya da alıcının kan grubundan, plazma
410 ve trombosit transfüzyonu vericinin kan grubundan yapılmalıdır.

411 **1.4.1.1.2.2.Minör uyumsuzluk:** Eritrosit transfüzyonu vericinin kan grubundan, plazma ve
412 trombosit transfüzyonu alıcı kan grubundan yapılmalıdır.

413 **1.4.1.1.2.3.Major/minör uyumsuzluk:** Eritrosit transfüzyonu O, plazma AB ve trombosit
414 transfüzyonu AB kan grubundan temin edilemez ise alıcının kan grubundan yapılmalıdır.

415 **Tablo 2.** ABO uyumsuz kök hücre nakil alıcılarında transfüzyon yaklaşımı

	Alıcı	Verici	Eritrosit/Granülosit	Trombosit /Plazma
ABO Majör Uyumsuzluk	O	A	O	A,AB
	O	B	O	B,AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A,O	AB
	B	AB	B,O	AB
ABO Minör Uyumsuzluk	A	O	O	A,AB
	B	O	O	B,AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A,O	AB
	AB	B	B,O	AB
ABO Majör/Minör Uyumsuzluk	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

416

417 **Yıkanmış eritrosit konsantresi veya düşük izoaglutinin titresine sahip vericiler tercih edilmelidir.**

418

419 Sitomegalovirus enfeksiyon geçişi seronegatif kan bileşeni kullanılarak ya da lökosit deplesyonu
420 yapılarak önlenabilir. Kan bileşenlerinin ışınlanması ile transfüzyon ilişkili GvHH önlenabilir(Bkz.
421 Transfüzyonun İmmünolojik Komplikasyonları).

422 1.4.2. Trombosit Transfüzyonu

423 Trombositler tercihen ABO ve Rh uyumlu olmalıdır. Profilaktik trombosit transfüzyonu için sınır
424 10,000/ μ L'dir. Ateş, sepsis, splenomegali ve artmış trombosit tüketimi durumunda profilaktik
425 trombosit transfüzyonu için eşik değer 20,000/ μ L'dir. Santral venöz kateter takılması gibi girişimsel
426 işlemler öncesinde trombosit sınırı 50,000/ μ L'dir. Transfüzyon hızı erişkinlerde 60 dakikanın altında
427 olmalıdır. Trombosit refrakterliği mevcutsa önce klinik nedenler dışlanmalıdır, klinik neden
428 bulunamazsa HLA antikorları araştırılmalıdır. HLA alloimmünizasyonu olan kişilerde HLA-uyumlu
429 trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.

430 1.4.3. Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu

431 **1.4.3.1. Mutlak Endikasyonları:** Ciddi koagülasyon faktör eksikliğine neden olan karaciğer yetmezliği,
432 Ağır YDPS, trombotik trombositopenik purpura

433 **1.4.3.1.2. Olası Endikasyonları:** Yoğun kan transfüzyonu sonrasında dilüsyonel koagülopatiyi
434 engellemek için kullanılabilir. Kriyopresipitat, kanama ve hipofibrinojeneminin (<1 g/L) eşlik ettiği ağır
435 YDPS'da kullanılabilir.

436 1.4.4. Granülosit Transfüzyonu

- 437 • Uygun antibakteriyel ve antimikotik tedaviye karşın en az 48 saattir devam eden dirençli ateş
438 ve ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500/ μ L) durumunda granülosit transfüzyonu
439 yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIB**).
- 440 • Kronik granüloamatöz hastalık gibi kalıtsal granülosit disfonksiyonu olan kişilerde nötrofil
441 sayısı normal olsa bile hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında granülosit transfüzyonu
442 yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

443 1.4.4.1. Endikasyonları

- 444 a. Granülosit transfüzyonlarının klinik etkinliği kanıtlanmamıştır, bu nedenle klinik çalışma
445 dışında rutinde kullanımı önerilmemektedir.
- 446 b. Kök hücre nakli öncesi ağır fungal veya nadir olarak bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan
447 hastalarda sekonder profilaksi şeklinde uygulanabilir.
- 448 c. Kök hücre nakli sonrasında tedaviye yanıtız ağır fungal veya nadiren bakteriyel enfeksiyon
449 geçirenlerde tedavide kullanılabilir.

450 1.4.4.2. Kullanım uyarıları

451 Belirgin eritrosit kontaminasyonu olduğundan uygunluk testleri yapılmalıdır. Doğurganlık çağında
452 veya daha küçük yaştaki RhD negatif kadınlara RhD pozitif granülositler transfüze edilmemelidir. RhD
453 pozitif konsantreler kullanılmak zorunda kalırsa RhD immünglobulini kullanılarak RhD
454 immünizasyonu engellenmelidir. Alloimmünize hastalarda HLA uyumuna dikkat edilmelidir.
455 Granülositler, transfüzyondan önce uygun dozda iyonize radyasyonla ışınlanmalıdır. CMV enfeksiyonu

geçiş olabileceğinden, CMV seronegatif alıcılar için CMV seronegatif ürünler mümkün olduğunca tercih edilmelidir. Mikroagregat veya lökosit azaltıcı filtrelerle infüzyon kontrendikedir.

1.4.4.3.Yan etkiler

1.4.4.3.1.Alıcıda :

- a. Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (başlıca titreme, ateş ve ürtiker)
- b. HLA ve eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon oluşabilir
- c. Sifiliz bulaş riski
- d. Latent virüs (CMV, EBV, vb) bulaş riski
- e. Viral (hepatit, HIV, vb) bulaş riski
- f. Bakteriyel kontaminasyona bağlı sepsis
- g. Post-transfüzyon purpura
- h. Sık kullanılan hastalarda hidroksi etil nişasta birikimi
- i. TRALI (transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı)

1.4.4.3.2.Vericide :

1.4.4.3.2.1.Aferez ilişkili yan etkiler:

- a. Kan alma ile ilgili teknik sorunlar (hematom, tromboz, sinir yaralanması)
- b. Sitrat toksisitesi
- c. Vücut dışı hacim değişikliği ile ilişkili belirtiler

1.4.4.3.2.2. Hidroksi Etil Starch(HES) ilişkili yan etkiler:

Volüm genişletici gibi rol oynar ve HES alan bağışçılarda artmış dolaşım hacmi nedeniyle periferik ödem ya da baş ağrısı görülebilir. Birikerek kaşıntı ve allerjik reaksiyona neden olması mümkündür.

1.4.4.3.2.3.Kortikosteroid ilişkili yan etkiler:

Hipertansiyon, diyabet, katarakt ve peptik ülser izlenebilir.

1.4.4.3.2.4. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör(G-CSF) ilişkili yan etkiler:

Kemik ağrısı, dalak rüptürü ve akciğer hasarı oluşabilir. Yapılan çalışmalarda G-CSF uygulamalarını takiben akut myeloid lösemi/ myelodisplazi gelişimi gösterilmemiştir, ancak bu çalışmalarda izlem süresi 5 yıldan kısadır.

483

484 KAYNAKLAR

1. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 3:33–6.
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, Repetto L, Soubeyran P. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2201–16.
3. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev*. 2000;14:180–96.
4. Epstein JS. Best practices in regulation of blood and blood products. *Biologicals*. 2012;40:200–4.
5. Goodnough LT. Blood Transfusion. *N Eng J Med*. 1999;340(6):438–47.
6. Goodnough LT. Indications for red cell transfusion. *Vox Sang* 2002;83(Suppl 1):7–10.
7. Leahy MF, Mukhtar SA. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. *Int Med J*. 2012;332–8.
8. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116(11):1831–8.
9. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus*. 2009;7:132–50.
10. Locatelli F, Gascon P. Is nephrology more at ease than oncology with erythropoiesis-stimulating agents? Treatment guidelines and an update on benefits and risks. *Oncologist* 2009;14 Suppl 1:57–62.
11. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE; American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):132–49.
12. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(4):315–21.
13. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, Finelli C, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Musto P, Visani G, Tura S; Italian Society of Hematology. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. *Leuk Res*. 2010;34(12):1576–88.
14. Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol*. 2005;131:588–95.
15. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011;152:35–51.
16. Cross sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives. German Medical Association. 4th revised edition, January 2011.
17. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook, 6th Edition. 2012 Revised Edition.
18. Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Hematology Basic Principles and Practice. Edition 6, 2013.

- 529 19. NCNN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines for supportive care, cancer and
530 chemotherapy induced anemia, 2009.
531 20. Platelet Transfusion in Clinical Practice: Professional Guidance Document, Version 1,0
532 (January 2012).
533 21. Transfüzyon Tıbbı, 2011. Editör. Yeşim Aydınok.

534

535

TASLAK

536

537

538

539

540

2

541

542

543

544

KARDİOVASKÜLER CERRAHİDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

545

546 **Güncellenme Tarihi:**

547 **Hazırlayanlar:**

548 Doç.Dr.Dilek Erer

549 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyo-Vasküler Cerrahi Anabilim Dalı

550 Beşevler, 06500, Ankara, Türkiye /Turkey

551

552

553	İçindekiler:
554	
555	2.1. Giriş
556	2.2. Kan Korunumu Amaçlı Tavsiyelerin Özeti
557	2.2.1. Risk Değerlendirme
558	2.2.2. Tavsiyeler
559	2.3. Kardiyak Prosedürler Geçiren Hastalarda Kan Korunumu Hakkında Tavsiyeler
560	2.3.1. Preoperatif girişimler
561	2.3.2. İntraoperatif kan idaresi amacıyla kullanılan ilaçlar
562	2.3.3. Kan idaresinde kullanılan kan bileşenleri
563	2.3.4. Kan kurtarma girişimleri
564	2.3.5. Minimal invaziv prosedürler
565	2.3.6. Perfüzyon girişimleri
566	2.3.7. Topikal hemostatik ajanlar
567	2.3.8. Kan kaynaklarının idaresi
568	2.4. Kılavuzdaki Tavsiyeleri Destekleyen Kanıtlar
569	2.4.1. Preoperatif Girişimler
570	2.4.1.1. İkili antiplatelet tedavisi
571	2.4.1.2. Kısa süreli eritropoetin
572	2.4.2. İntraoperatif Kan İdaresi için Kullanılan İlaçlar
573	2.4.2.1. Antifibrinolitik özellikleri olan ilaçlar
574	2.4.3. Kan Korunumu için Kullanılan Kan Bileşenleri
575	2.4.3.1. Plazma transfüzyonu
576	2.4.3.2. Lökositlerden arındırma
577	2.4.3.3. Otolog trombosit aferez süspansiyonları
578	2.4.3.4. Rekombinan aktive faktör VII

579	2.4.3.5. Antitrombin III
580	2.4.3.6. Faktör IX konsantreleri, Protrombin kompleks konsantreleri ve Faktör VIII
581	inhibitör bypass aktivitesi
582	2.4.4. Kan Kurtarma Girişimleri
583	2.4.4.1. Eritrosit kurtarma
584	2.4.4.2. Pompayla kurtarma
585	2.4.5. Minimal İnvasiv Prosedürler
586	2. 4.5.1. Aortik endograftlar
587	2. 4.5.2. Pompasız prosedürler
588	2.4.6. Perfüzyon Girişimleri
589	2.4.6.1. Mikropleji
590	2. 4.6.2. ECMO ve kısa süreli ventriküler destekte kan korunumu
591	2. 4.6.3. Mini devreler ve vakum yardımcı venöz drenaj
592	2. 4.6.4. Biyo-uyumlu KPB devreleri
593	2. 4.6.5. Ultrafiltrasyon
594	2.4.6.5.1. Geleneksel Ultrafiltrasyon
595	2.4.6.5.2.Modifiye Ultrafiltrasyon
596	2.4.6.5.3.Sıfır Dengeli Ultrafiltrasyon
597	2.4.7. Topikal Hemostatik Ajanlar
598	2.4.7.1. Anastomoz kapanma veya baskı sağlayan hemostatik ajanlar
599	2.4.7.2. Topikal antifibrinolitik çözeltiler
600	2.4.8. Kan Kaynaklarının İdaresi
601	2.4.8.1. Cerrahi ekipler
602	
603	
604	
605	

606 2.1 Giriş

607 Kan transfüzyonu gerektiren perioperatif kanama, kardiyak ameliyatlar özellikle de kardiyopulmoner
608 bypass (KPB) gerektiren prosedürler esnasında yaygın görülür. Kardiyak ameliyatlar ulusal kan
609 kaynağının %10 ila %15'e kadar çıkan bir kısmını tüketir ve elde edilen kanıtlar, büyük oranda
610 kardiyak cerrahi prosedürlerinin artan karmaşıklığı sebebiyle bu payın giderek yükseldiğini
611 göstermektedir. KPB uygulanan kardiyak prosedürler geçiren hastaların çoğu, heparinin nötralize
612 edilmesinin ardından yeterli pıhtılaşma sağlanmasıyla transfüzyon ihtiyacı duymaz. Ancak KPB,
613 "pompaşız" yapılan kardiyak prosedürlere kıyasla kan transfüzyonu ihtiyacını arttırmaktadır (1, 2).
614 Göğüs Cerrahları Birliği'nin, Yetişkin Kardiyak Cerrahi Veri Tabanına girilen büyük bir hasta
615 örnekleme dayalı gerçek yaşam deneyimi kardiyak prosedür geçiren hastaların %50'sine kan
616 transfüzyonu yapıldığını ortaya koymaktadır (3). Yeniden yapılan (redo) prosedürler, aort
617 ameliyatları, ventriküler yardımcı cihazların takılması gibi karmaşık kardiyak ameliyatlar, çok daha
618 yüksek sıklıkla kan transfüzyonu gerektirir (3–5). Kardiyak prosedürler sırasında kan transfüzyonu
619 uygulanmasının kısa ve uzun vadede kötü sonuçlara işaret ettiğini orta koyan deliller günden güne
620 çoğalmaktadır. (6-8). Kardiyak prosedürler sırasında kanamayı ve kan transfüzyonunu azaltmayı
621 amaçlayan girişimler kalitenin iyileştirilmesinin önemli bir parçasıdır.

622

623 2.2. Kan Korunumu Amaçlı Tavsiyelerin Özeti

624 2.2.1. Risk Değerlendirme

625 Kardiyak prosedür geçiren bütün hastalar eşit düzeyde kanama veya kan transfüzyonu riskine sahip
626 değildir. Kan kaynağı idaresinin önemli bir parçası hastadaki kanama riskinin ve buna müteakip kan
627 transfüzyonu riskinin ayırımına varmaktır. Göğüs Cerrahları Topluluğu (STS) 2007 kan koruma
628 kılavuzunda yer alan kapsamlı bir literatür derlemesi, perioperatif kanama veya kan transfüzyonu için
629 üç yaygın risk kategorisi ortaya koymuştur: (1) ileri yaş, (2) preoperatif eritrosit hacminin düşük
630 olması, vücut ağırlığının düşük olması veya preoperatif anemi ya da her ikisi birden ve (3) acil veya
631 kompleks ameliyatlar (yeniden yapılan prosedürler, aort cerrahisi ve benzeri). Maalesef literatür, bu
632 üç risk faktörüne görece değer atfetmek için iyi bir yöntem sağlamamaktadır. Literatürde, kan
633 koruma girişimlerini hasta riski kategorisine göre sınıflandıran hemen hemen hiçbir kanıt yoktur. Yine
634 de mantıken, özellikle en yüksek riskli hastaların kan kaynaklarının büyük bölümünü tüketmesinden
635 ötürü en çok, kanama riski en yüksek olan hastaların en agresif kan idaresi uygulamalarından fayda
636 sağlaması beklenir.

637 2.2.2. Tavsiyeler

638 Mevcut kanıtlara dayanılarak, kardiyak ameliyatlar geçiren hastalar için yeni ve gözden geçirilmiş kan
639 koruma tavsiyelerini özetlemektedir. Bu tavsiyelerin her birinin altında yatan kanıt dayanağını
640 açıklayan tam metin aşağıdaki bölümlerde yer almaktadır (1).

641

642

2.3. Kardiyak Prosedürler Geçiren Hastalarda Kan Korunumu Hakkında Tavsiyeler

2.3.1. Preoperatif girişimler

Mümkünse (gerek pompalı gerekse pompasız) operatif koroner revaskülarizasyon öncesinde trombosit P2Y12 reseptörünü inhibe eden ilaçlar kesilmelidir. İlacın kesilmesi ile operasyon arasındaki zaman aralığı, ilacın farmakodinamiğine bağlı olarak değişmekle birlikte geri döndürülemez P2Y12 trombosit reseptörü için süre en az 3 gün olabilir **(Kanıt düzeyi: IB)**.

Erken operatif koroner revaskülarizasyon adayı ve clopidogrel kesilmesinden sonra preoperatif bekleme sürecine ihtiyacı olmayabilecek hastalarda clopidogrelle cevap vermeyenlerin ayırt edilmesi amacıyla hasta başı trombosit adenosin difosfata yanıt verme testi kullanılabilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

Koroner arter bypass graftından (KABG) sonra erken dönemde aspirin tedavisine P2Y12 inhibitörlerinin rutin olarak eklenmesi tekrar eksplorasyon ve yeniden ameliyat riskini arttırabilir ve kılavuzlarda tavsiye edilen ikili antiplatelet tedavisi kriterlerini karşılayan hastalar (örn. akut koroner sendromlar sergileyen hastalar veya yeni ilaç salınımlı koroner stentlerden bulunduran hastalar) dışında mevcut kanıtlara göre endike değildir **(Kanıt düzeyi: IIIB)**.

Preoperatif anemisi olan hastalarda, transfüzyonu reddeden (örn. Yehova Şahidi) ameliyat adaylarında veya postoperatif anemi riski yüksek olan hastalarda eritrosit kitlesini arttırmak amacıyla kardiyak ameliyatından birkaç gün önce olmak şartıyla preoperatif eritropoietin (EPO) ve demir kullanmak uygundur. Ancak kronik EPO kullanımının böbrek yetersizliği olan hastalarda trombotik kardiovasküler olaylarla ilişkilendirilmiş olması, bu gibi olaylar için risk altında olan bireylerde (örn. semptomları stabil olmayan koroner revaskülarizasyon hastaları) dikkatli olunması gerektiğini gösterir **(Kanıt düzeyi: II B)**.

Kardiyak prosedürlerden önce otolog preoperatif kan bağışına da başvurulmuş hastalarda eritrosit hacmini eski haline getirmek amacıyla rekombinant insan eritropoietini düşünülebilir. Fakat bu ajanın kardiyak cerrahi hastalarında kullanımına dair büyük ölçekli güvenlik çalışması olmayıp olası trombotik kardiovasküler olay riskiyle dengesi gözetilmelidir (örn. semptomları stabil olmayan koroner revaskülarizasyon hastaları) **(Kanıt düzeyi: IIA)**.

677 2.3.2. İntraoperatif kan idaresi amacıyla kullanılan ilaçlar

678 Lizin analogları —epsilon-aminokaproik asit (Epsamin) ve traneksamik asit (Transamin)—toplam kan
679 kaybını azaltıp, kardiyak prosedürler sırasında kan transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısını düşürür ve
680 kan korunumu için endikedirler **(Kanıt düzeyi : IA)**.

681

682 Yüksek dozda (Trasylol, 6 milyon KIÜ) ve düşük dozda (Trasylol, 1 milyon KIÜ) aprotinin, kan
683 transfüzyonu gereken yetişkin hasta sayısını, toplam kan kaybını ve kardiyak cerrahi geçiren
684 hastalarda tekrar eksplorasyonu azaltır ancak risklerinin faydalarından ağır basmasından ötürü rutin
685 kan korunumu içi endike değildir. Yüksek dozda aprotinin verilmesi yetişkin hastalarda 30. günde
686 ölüm riskinin %49 ila %53; böbrek bozukluğu riskinin %47 artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bebek ve
687 çocukları içeren daha genç hasta popülasyonunda benzer kontrollü veriler bulunmamaktadır **(Kanıt**
688 **düzeyi: IIIA)**.

689

690

691 2.3.3. Kan idaresinde kullanılan kan bileşenleri

692 Plazma transfüzyonu, çok sayıda veya tek bir koagülasyon faktörünün yetersizliği bağlamında ciddi
693 kanaması olan hastalarda spesifik faktör konsantrelerinin olmaması durumunda akılcıdır **(Kanıt**
694 **düzeyi: II B)**

695 Acil warfarin nötralizasyonu amacıyla protrombin kompleks konsantresi (PCC) uygulanması tercih
696 edilir ancak PCC’de yeterli düzeyde Faktör VII olmaması halinde plazma transfüzyonu uygundur
697 **(Kanıt düzeyi: IIB)**.

698 Plazma transfüzyonu, önemli miktarlarda eritrosit konsantresi ihtiyacı olan kanamalı hastalarda masif
699 transfüzyon algoritmasının bir parçası olarak düşünülebilir **(Kanıt düzeyi: IIB)**.

700

701 Koagülopati olmadığı halde kardiyak ameliyatlarda profilaktik plazma kullanımı endike değildir, kan
702 kaybını azaltmaz ve hastaları allojenik kan bileşeni naklinin gereksiz risklerine ve komplikasyonlarına
703 maruz bırakır **(Kanıt düzeyi: IIIA)**.

704

705 Kanama yokken plazma, warfarin nötralizasyonu amacıyla endike değildir **(Kanıt düzeyi: IIIA)**.

706

707 Kanamalı hastalarda diğer rutin kan koruma tedbirlerinin başarısız olması halinde kardiyopulmoner
708 bypass gerektiren kardiyak prosedürlerden sonra pıhtı stabilizasyonu için faktör XIII kullanılması
709 düşünülebilir **(Kanıt düzeyi: II C)**.

710

711 Allojenik kan transfüzyonu gerekli olduğunda, varsa lökositten arındırılmış bağışçı kanı kullanmak
712 uygundur. Lökositlerin uzaklaştırılmasının, kardiyak prosedürler uygulanan hastalarda daha faydalı
713 olduğu söylenebilir **(Kanıt düzeyi: IIB)**.

714

715 Kardiyopulmoner bypass kullanılan kardiyak prosedürlerden sonra rutin hemostatik tedaviye yanıt
716 vermeyen, cerrahi olmayan, dirençli kanamanın tedavisinde rekombinan faktör VIIa konsantresi
717 kullanılması düşünülebilir **(Kanıt düzeyi: IIB)**.

718

719 Kardiyopulmoner bypasstan hemen önce antitrombin aracılı heparin direnci olan hastalarda plazma
720 transfüzyonunun azaltılması amacıyla antitrombin III (AT) konsantrelerinin kullanımı endikedir **(Kanıt**
721 **düzeyi: IA)**.

722

723 Faktör IX konsantrelerinin veya faktör IX içeren pıhtılaşma faktörü kompleksi kombinasyonlarının
724 kullanılması, kardiyak ameliyatlara ihtiyaç duyan hemofili B'si olan hastalarda düşünülebilir **(Kanıt**
725 **düzeyi: II C)**.

726

727 **2.3.4. Kan kurtarma girişimleri**

728 Malign tümörü olduğu bilinen, KPB ihtiyacı duyan yüksek riskli hastalarda, operasyon alanından
729 alınan kanda santrifüj kullanılarak kan kurtarma işlemi yapılması düşünülebilir zira kayda değer
730 miktardaki veri malign tümörü olmayan hastalarda bu işlemin faydalı olduğunu ortaya koymaktadır
731 ve yeni elde edilen kanıtlar, malign tümörü olan hastalarda allojenik transfüzyon gerekli olduğunda
732 daha kötü sonuçlar oluştuğunu göstermektedir **(Kanıt düzeyi: II B)**.

733

734 Ortak görüş, kan transfüzyonunu asgari düzeye çekmek için kan idaresi programının bir parçası olarak
735 bir çeşit pompa içeren kurtarma işlemi yapılması ve KPB'in sonunda residüel pompa kanının yeniden
736 hastaya verilmesi yönündedir **(Kanıt düzeyi: II C)**.

737

738 KPB sonrası allojenik eritrosit transfüzyonunu en aza indirmek amacıyla pompa ile kurtarılan kanın
739 doğrudan verilmesinden santrifüj edilmesi önerilir **(Kanıt düzeyi: II A)**.

740

741 **2.3.5. Minimal invaziv prosedürler**

İnen aort patolojisinin giderilmesi amaçlı torasik endovasküler aort ameliyatı uygulanması açık prosedürlere göre kanama ve kan transfüzyonunu azaltır ve seçilmiş hastalarda endikedir **(Kanıt düzeyi : IB)**.

2.3.6. Perfüzyon girişimleri

Mikropleji tekniğinin rutin kullanımı, bilhassa konjestif kalp yetmezliği gibi aşırı sıvı yükünün risk oluşturacağı durumlarda kan korunumu programının bir parçası olarak verilen kristalloid kardiopleji hacminin asgari seviyede tutulması amacıyla düşünülebilir. Ancak mikropleji, 4:1 geleneksel kan kardioplejisi ile kıyaslandığında eritrosit maruziyetini ciddi miktarda etkilememektedir **(Kanıt düzeyi: IIbB)**.

Heparine bağlı trombositopenisi olan vücut dışı membran oksijenizasyonu (ECMO) hastaları danaparoid veya doğrudan trombin inhibitörleri (örn. lepirudin, bivalirudin veya argatroban) gibi alternatif, heparin harici antikoagülan tedavisi görmelidir **(Kanıt düzeyi: IC)**.

Mini devreler (minimize KPB devresinde ilk çalıştırma [priming] hacmi azaltılmış) hemodilüsyonu azaltır ve kan korunumu için özellikle de hemodilüsyonun istenmeyen etkileri bakımından yüksek risk altında olan hastalarda (örn. pediatrik hastalar) endikedir **(Kanıt düzeyi: IA)**.

Mini devrelerle birlikte vakum yardımcı venöz drenaj, kan korunumu programının bir parçası olarak kanamayı ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak amacıyla faydalı olabilir **(Kanıt düzeyi: II C)**.

Biyo-uyumlu KPB devrelerinin kullanılması, kan korunumu programının bir parçası olarak düşünülebilir **(Kanıt düzeyi: II A)**.

Modifiye ultrafiltrasyon kullanılması KPB kullanılan yetişkin ve pediatrik kardiyak ameliyatlarda kan korunumu ve postoperatif kan kaybını azaltmak için endikedir **(Kanıt düzeyi: IA)**.

Yetişkin kardiyak ameliyatlarında kan korunumu ve postoperatif kan kaybının azaltılması amacıyla geleneksel veya sıfır dengeli ultrafiltrasyon kullanılmasının faydası gösterilememiştir **(Kanıt düzeyi: II A)**.

774 KPB devrelerine lökosit miktarını azaltma amaçlı yerleştirilen lökosit filtreleri, perioperatif kan
775 korunumu için endike değildir ve KPB sırasında lökositleri aktive ederek zararlı olabilir **(Kanıt düzeyi:**
776 **IIIB).**

777

778 2.3.7. Topikal hemostatik ajanlar

779 Lokalize kompresyon uygulayan veya yara kapanması sağlayan topikal hemostatik ajanlar, kan idaresi
780 programının bir parçası olarak anastomoz bölgelerinde lokal hemostazı sağlamak amacıyla
781 düşünülebilir **(Kanıt düzeyi: IIC).**

782

783 KPB sonrasında cerrahi yaranın üzerine dökülen antifibrinolitik ajanlar, KPB kullanılan kardiyak
784 ameliyatlardan sonra göğüs tüpü drenajını ve transfüzyon gereksinimlerini sınırlandırmak için
785 kullanılabilir **(Kanıt düzeyi: IIB).**

786

787 2.3.8. Kan kaynaklarının idaresi

788 Cerrahlar, perfüzyonistler, hemşireler, anesteziyologlar, yoğun bakım birimi sağlık çalışanları, asistan
789 hekimler, kan bankası çalışanları, kardiyologlar vb. içeren çok disiplinli kan idaresi ekiplerinin
790 oluşturulması kan transfüzyonunun sınırlandırılması ve perioperatif kanamanın azaltılmasında uygun
791 bir yoldur **(Kanıt düzeyi: II B).**

792 Hali hazırda mevcut kanıtlar temel alındığında, kan korunumu ve kan kaynaklarının idaresinin belirli
793 özellikleri ön plana çıkmaktadır. Preoperatif risk değerlendirmesi elzem bir başlangıç noktasıdır.
794 Yukarıda bahsedilen üç ana preoperatif hasta risk faktörü arasından ele alınması en kolay olan
795 hastalar ister preoperatif anemi ister düşük vücut ağırlığı sebebiyle eritrosit hacmi düşük olanlardır.
796 Perioperatif kan korunumunun iki süregelen özelliği; KPB sırasında hemodilüsyon ihtiyacının asgari
797 seviyede tutulması gereği ve preoperatif aneminin etkili şekilde tedavi edilmesidir. Hastanın eritrosit
798 hacminin (eritrosit fraksiyonu X kan hacmi) azalmış olması, preoperatif anemi ya da düşük vücut
799 ağırlığına sahip hastalarda kanama ve kan transfüzyonu ile korelasyon gösteren kullanışlı bir ölçüttür.
800 Basit anlatımla eritrosit hacmi, operatif girişim yoluyla azaltılması muhtemel olan eritrosit rezervinin
801 bir endeksidir. Kan korunumu kılavuzunda yapılan ciddi revizyonlar, hemodilüsyonun azaltılmasını ve
802 preoperatif hasta eritrosit hacminin korunmasını amaçlar. Bunlar arasında preoperatif eritropoietin
803 kullanılması, azaltılmış ilk çalıştırma (priming) hacmine sahip minimize edilmiş KPB devreleri (mini
804 devreler), normovolemik hemodilüsyon, KPB devresinden kan kurtarma, modifiye ultrafiltrasyon ve
805 mikroleji bulunmaktadır. En iyi uygulama ortaya koymaktadır ki, eritrosit uyarıcı ajanlarla eritrosit
806 hacminin preoperatif olarak artırılması veya operasyon sırasında hemodilüsyonun sınırlandırılması
807 yoluyla eritrosit hacminin muhafaza edilmesini amaçlayan girişimlerin kullanılması hemostatik
808 yetkinliğin muhafaza edilmesi ve transfüzyonun azaltılması için en iyi yoldur.

809 Preoperatif risk değerlendirmesinin eş öneme sahip bir başka kısmı, preoperatif antiplatelet ve
810 antikoagülan ilaç tedavisinin belirlenmesi ve yönetilmesidir. Süregelen kanıtlar ameliyattan önce
811 P2Y12 trombosit bağlanma bölgesini inhibe eden ilaçların kesilmesini desteklemektedir, fakat ilaç
812 dozajına (özellikle clopidogrel dozajına) hastaların verdiği cevapta geniş bir çeşitlilik söz konusudur.
813 Yeni P2Y12 inhibitörleri clopidogrele göre daha fazla potansiyele sahip olup farmakodinamik
814 özellikleri yönüyle birbirinden farklıdır. Hasta başı testler, ilaca cevabı tam olmayan ve acil
815 ameliyata güvenle alınabilecek hastaların tespit edilmesine yardımcı olabilir.

816

817 İyi ameliyat tekniğinin yerini alabilecek hiçbir şey yoktur, ancak yeni kanıtlar lokal hemostazın yerini
818 alan birleşik topikal girişimlerin uygun olduğunu göstermektedir. Yeni gelişen bir miktar literatür,
819 topikal ajanların, özellikle de topikal antifibrinolitik ajanların cerrahi yaradaki kanamayı sınırladığına
820 işaret eder. Söz konusu ajanlar bilhassa önemlidir zira postoperatif hemostazdaki anormallikler,
821 cerrahi yarada doku faktörü ve faktör VII'nin aktive olması ile başlar (9). Hemostatik hasar meydana
822 geldikten sonra eklenen replasman tedavisinin aksine topikal ajanlar, potansiyel olarak hemostatik
823 anormallikler kaskadını kaynağa daha yakinken kesebilirler.

824

825 Minimal invaziv prosedürler, özellikle de aortik endograft implantları, kan kullanımında önemli
826 tasarruf sağlar. Aortik hastalıkta aortik endograft implantı oldukça kompleks ve yüksek riskli bir hasta
827 grubunda kan korunumu için büyük bir ilerlemedir. Benzer şekilde, pompasız prosedürlerin KPB
828 kullanılmayan koroner revaskülarizasyon geçiren belirli bir hasta grubunda kanama ve kan
829 transfüzyonunu kısıtladığını ileri süren bazı kanıtlar mevcuttur. Öte yandan bu prosedürlerindeki greft
830 hakkındaki endişeler nedeniyle (8), kan korunumu için rutin kullanımını destekleyen veri bütünlüğü
831 aortik endograftlar için olduğu kadar güçlü değildir.

832 Son olarak kan kaynaklarının idaresi kan korunumunun önemli bir bileşenidir. Kanamalı hastalarda
833 kan korunumu hakkında transfüzyon kararlarını veren tek bir karar mercii olmasındansa geniş bir
834 tabana sahip paydaşlardan oluşan çok disiplinli bir ekibin daha iyi bir kan kaynağı kullanımı sağladığı
835 kanıtlanmıştır. Transfüzyon kararlarının çoğu cerrahlar tarafından alınmamaktadır. Transfüzyon
836 kararında katkısı olan görevli sayısının ne denli fazla olduğunun fark edilmesi değerli kan
837 kaynaklarının idaresinde önemli bir adımdır. Kanıtlar göstermektedir ki ekipler, bireylere kıyasla kan
838 transfüzyonu konusunda daha iyi kararlar almaktadır. Ayrıca masif kanamada hayati tehlike söz
839 konusudur ve sonuçların iyileştirilmesi uzman ekip üyelerinin dahlini gerektirmektedir (10). Benzer
840 şekilde, yapılan yayınların belirtmeye devam ettiği gibi bütün ekip üyelerinin mutabık olduğu istikrarlı
841 bir transfüzyon algoritmasının tanımlanması ve transfüzyon kararlarında yol gösterecek hasta başı
842 testlerinin kullanılması kan kaynağı idaresinin önemli bileşenleridir.

843

844

845 2.4. Kılavuzdaki Tavsiyeleri Destekleyen Kanıtlar

846 2.4.1. Preoperatif Girişimler

847 2.4.1.1. İkili antiplatelet tedavisi

848

849 Mümkünse (gerek pompalı gerekse pompasız) operatif koroner revaskülarizasyon öncesinde
850 trombosit P2Y12 reseptörünü inhibe eden ilaçlar kesilmelidir. İlacın kesilmesi ile operasyon arasındaki
851 zaman aralığı, ilacın farmakodinamiğine bağlı olarak değişmekle birlikte geri döndürülemez P2Y12
852 trombosit reseptör inhibitörleri için en az 3 gün olmalıdır **(Kanıt düzeyi: IB)**.

853

854 Erken operatif koroner revaskülarizasyon adayı ve clopidogrel kesilmesinden sonra preoperatif
855 bekleme sürecine ihtiyacı olmayabilecek hastalarda clopidogrel cevap vermeyenlerin ayırt edilmesi
856 amacıyla hasta başı trombosit adenosin difosfata yanıt verme testi makul olabilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

857

858 Koroner arter bypass greftinden sonra erken dönemde aspirin tedavisine P2Y12 inhibitörlerinin rutin
859 olarak eklenmesi tekrar eksplorasyon ve müteakip ameliyat riskini arttırabilir ve kılavuzlarda tavsiye
860 edilen ikili antiplatelet tedavisi kriterlerini karşılayan hastalar (örn. akut koroner sendromlar
861 sergileyen hastalar veya yeni ilaç salınımlı koroner stentlerden bulunduran hastalar) dışında mevcut
862 kanıtlara göre endike değildir **(Kanıt düzeyi: IIIB)**.

863 Daha önce yapılmış literatür taramaları, kardiyak prosedürlerden sonra aşırı kanaması olan ve yoğun
864 transfüzyon gereken hastalarda en az altı adet risk faktörü belirlemiştir: 1) ileri yaş, 2) düşük eritrosit
865 hacmi (preoperatif anemi veya düşük vücut ağırlığı sebebiyle), 3) preoperatif antikoagülasyon veya
866 antiplatelet tedavisi, 4) acil operasyon, 5) kardiyopulmoner bypass süresinin uzamasının öngörülmesi
867 ve 6) eşlik eden belirli hastalıklar (örn. konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kronik
868 obstrüktif pulmoner hastalık) (11). Aktif preoperatif girişim muhtemelen sayılan risk faktörlerinden
869 sadece ikisinin riskini azaltır; preoperatif antikoagülan veya antiplatelet rejimlerinin modifikasyonu ve
870 eritrosit hacminin arttırılması.

871 Preoperatif P2Y12 trombosit inhibitörleri akut koroner sendromları olan hastalarda yaygın kullanılan
872 ilaçlardır ve KABG hastalarında kanama riskinin azaltılması için önem arzederler. Çoğunluğu B
873 Seviyesinde küçük retrospektif randomize olmayan çalışmalardan elde edilen çok miktarda kanıt,
874 clopidogrel KABG ihtiyacı olan hastalarda aşırı operatif kanama ile ilişkili olduğunu ortaya
875 koymuştur (12, 13). Pompasız prosedürler bu riski azaltıyor görünmemektedir (14, 15). Preoperatif
876 ikili antiplatelet tedavisi gören KABG hastalarında aşırı kanamanın istenmeyen sonuçlara dönüşüp
877 dönüşmediği daha az nettir. Akut Kateterizasyon ve Acil Girişim Triyaj Stratejisi çalışmasının
878 verilerinde; akut koroner sendromları olan ve yeniden KABG gereği duyan hastalarda kateterizasyon
879 öncesi uygulanan ikili antiplatelet tedavisinin (clopidogrel + aspirin) kateterizasyon sonrasına kadar
880 clopidogrel kesilmesine kıyasla, kanamayı anlamlı oranda arttırmaksızın ciddi miktarda daha az
881 istenmeyen iskemik olayla ilişkili olduğunu göstermiştir (16). Arzu edilir olan bu netice, clopidogrel
882 mümkünse ameliyattan en az 5 gün önce kesilmesi politikasına riayet edilerek oluşmuştur. Bu
883 nedenle ikili antiplatelet tedavisinin net faydası, aşırı kanama riskine gölge düşürüyor olabilir, ancak

884 (çoğu B Seviyesinden) kanıtlar, mümkünse ameliyatın bir süre ertelenmesi politikasının kanama riskini
885 azalttığını ve en iyi seçenek olduğunu ortaya koymaktadır.

886 Daha önceki makaleler KABG gereği duyan hastalarda clopidogrel kesilmesinden sonra 5 ila 7
887 günlük bir erteleme tavsiye etmektedir. İki güncel çalışma, kanama riskini azaltmak ve güvenli
888 sonuçlar elde etmek için 3 günlük ertelemenin bir alternatif olabileceğini ileri sürmektedir (14,17).
889 Bunlara ek olarak çoğu cerrah, ameliyata geçmeden önce tavsiye edilen 5 ila 7 günlük süreyi
890 beklemez (18). Muhtemeldir ki, 5 ila 7 gün erteleme gereksizdir. Ancak mevcut kanıtlar clopidogrel
891 bir süre kesilmesini destekler niteliktedir. Aspirin, akut koroner sendromları (ACS) olan hastalarda
892 iskemik olayların yaklaşık %30 ila %40 azalmasına yol açmaktadır (19, 20). Bunun cerrahlar için anlamı
893 ACS'li 100 hasta aspirinle tedavi edildiğinde aspirinsiz tedaviye kıyasla 10 ila 12 tane daha az iskemik
894 olay (akut olaydan 1 yıl sonra kontrol grubunda iskemik olaylar %22 iken sadece aspirin tedavisi
895 alanlarda %12'ye düşmesi) demektir. Aspirine clopidogrel eklenmesi, görece riskin %20 azalmasına
896 veya 100 ACS hastasında 2 ila 3 tane daha az iskemik olaya yol açar (13). KABG hastalarında
897 preoperatif clopidogrelle alakalı ek kanama riski KABG hastalarının %70'ini (%30'unda clopidogrel
898 direnci olduğu varsayılarak) kanama riskine maruz bırakmasına karşın, ameliyattan 1 yıl sonra 100
899 hastadan en fazla 2 ila 3 tanesine fayda sağlar. Preoperatif ikili antiplatelet tedavisi gören bütün
900 KABG hastaları artmış kanama veya kan transfüzyonu yaşamaz, ancak clopidogrel eklenmesiyle
901 kanama sebebiyle tekrar ameliyat edilme ve artmış kan transfüzyonu riskinde %50'den fazla artış
902 mümkündür. Örneğin ikili antiplatelet tedavisi alan hastalarda kanama %40 olmasına karşın sadece
903 aspirin ile tedavi edilen hastalarda %30'dur. Bu da göstermektedir ki, 100 hastadan 10'u ameliyat
904 zamanı civarında kısa bir süre clopidogrel kesilmesinden fayda sağlayabilir. Antiplatelet ilaçların kısa
905 süreli veya tedricen bırakılmasının 1 yıllık trombotik sonuçlar üzerindeki etkisi hakkında hemen
906 hemen hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Bu hesaplar yaklaşık olmakla birlikte konuyu açıklığa
907 kavuşturmaktadır. ACS hastalarında aspirinin yararı clopidogrel eklenmesinin yararının kabaca iki
908 katıdır ve aspirine devam edilmesi ve clopidogrel kesilmesi ACS hastalarında, cerrahi hastalarda
909 makul bir risk-fayda ilişkisi sağlar (21). Cerrahlara göre clopidogrel ek riski KABG hastalarının %70'ini
910 kanama riskine maruz bırakır, ancak 1 yılda 100 hastadan en fazla 2 ila 3'ü fayda görür.

911 En az iki yeni P2Y12 inhibitörü daha klinik kullanıma sunulmuştur (22, 23). Bu yeni ajanların her ikisi
912 de clopidogrel'den farklı farmakodinamik özelliklere sahiptir. Her bir yeni ilaç da, daha hızlı etki
913 başlangıcına ve kan dolaşımında daha kısa yarı ömre sahiptir. Her ikisi de trombosit P2Y12
914 reseptörünün daha yüksek potansiyelli inhibitörleridir. Önemli bir husus aynı reseptörleri trombositin
915 ömrü süresince inhibe eden clopidogrel ve prasugrel aksine bu yeni ilaçlardan birinin P2Y12
916 reseptörünün geri döndürülebilir bir inhibitörü olmasıdır. Farklılık sergileyen bu özelliklerin beklenen
917 sonucu, artan kanama pahasına etkililiğin artmasıdır. Bu yeni P2Y12 inhibitörleriyle ilişkili kanama
918 hakkındaki makaleleri okurken ihtiyatlı olunmalıdır. TIMI (Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz)
919 kanamasını bildiren çoğu büyük kardiyoloji çalışması KABG ile ilişkili kanamayı hesaba katmaz. Bu
920 sebeple çalışmalar, yeni ajanlar kullanıldığında aşırı TIMI kanaması olmadığını bildirmesine rağmen
921 yine de KABG ile ilişkili aşırı kanama mevcuttur (23).

922 Aspirin KABG'dan sonra ven grefti oklüzyonunu sınırlandırır. Bu bağlamda mantıksal bir çıkarım
923 ameliyattan sonra kardiyak olayları azaltmak ven grefti patensini iyileştirmek üzere KABG sonrası
924 aspirin tedavisine clopidogrel veya diğer P2Y12 inhibitörlerinin eklenmesidir. Literatürde bu konuda
925 sistematik bir çalışma bulunmamaktadır(35). Literatürde bulunan iki küçük prospektif çalışma ve

pompasız KABG hastalarını içeren beş küçük çalışma anlamlı yargılarda bulunabilecek yeterlilikte değildir. Alt grup analizlerine, dolaylı son noktalara ve gözlemsel kohort çalışmalarına dayanan verilerin özeti, clopidogrel tek başına veya aspirinle birlikte verildiğinde KABG'den sonraki klinik sonuçlar üzerinde faydalı bir etkisini gösterememiştir ve bu tedavi daha başka yüksek düzeyde kanıt elde edilene kadar tavsiye edilemez (15). Herhangi bir sebeple hastanın yeniden opere edilmesi gerekirse operasyondan sonra P2Y12 inhibitörlerinin eklenmesi kanama riski doğurur. KABG'dan sonra ister aspirin ister P2Y12 inhibitörleri olsun, antiplatelet ilaçlara gösterilen direnç, istenmeyen sonuçların bağımsız bir öngördürücüsüdür (36). Antiplatelet ilaç direncinin KABG sonrasında trombotik olaylara ve greft oklüzyonuna katkıda bulunması hayli olasıdır, ancak ilave antiplatelet ajanların keyfi kullanımı bu meselenin ele alınmasında güvenilir bir yol değildir.

2.4.1.2. Kısa süreli eritropoetin

Preoperatif anemisi olan hastalarda, transfüzyonu reddeden (örn. Yehova Şahidi) ameliyat adaylarında veya yüksek postoperatif anemi riski olan hastalarda eritrosit kitlesini arttırmak amacıyla kardiyak ameliyattan birkaç gün önce olmak şartıyla preoperatif eritropoietin (EPO) ve demir kullanmak uygundur. Ancak kronik EPO kullanımının böbrek yetersizliği olan hastalarda trombotik kardiovasküler olaylarla ilişkilendirilmiş olması, bu gibi olaylar için risk altında olan bireylerde (örn. semptomları stabil olmayan koroner revaskülarizasyon hastaları) söz konusu tedavide dikkatli olunması gerektiğini gösterir (**Kanıt düzeyi: IIB**).

Kardiyak prosedürlerden önce otolog preoperatif kan başışına da başvuru olan hastalarda eritrosit hacmini eski haline getirmek amacıyla rekombinan insan eritropoietini (EPO) düşünülebilir. Fakat bu ajanın kardiyak cerrahi hastalarında kullanımına dair büyük ölçekli güvenlik çalışması olmayıp olası trombotik kardiovasküler olay riskiyle dengesi gözetilmelidir (örn. semptomları stabil olmayan koroner revaskülarizasyon hastaları) (**Kanıt düzeyi: IIA**).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda aneminin tedavi edilmesi için EPO kullanılması kılavuzu, tavsiye edilen hemoglobin hedef değerlerini 13 g/dL'den 11 ila 12 g/dL'ye düşürmüştür. Söz konusu değişiklikler, trombotik kardiovasküler olayların insidansının artması yönündeki endişeler ve 4.000'den fazla hastayı kapsayan 14 çalışmanın meta-analizinde artan mortalite eğilimi sebebiyle oluşmuştur (37). EPO'nun kısa preoperatif süreci göz önünde bulundurulduğunda daha ihtiyatlı olan bu hedef hemoglobin değerlerinin hastalar için uygulanabilir olup olmadığı açık değildir.

Diğer yandan bahsedilen kılavuz, bilhassa trombotik komplikasyonlar bakımından risk altında olan hastalar için uygundur (örn. koroner ve karotis revaskülarizasyon prosedürleri) (38, 39).

Dört meta-analizi de içeren bir kanıtlar bütünü (40– 43), otolog kan nakli olan yetişkinlerde (44– 47) ve çocuklarda (48, 49) preoperatif aneminin azaltılması amacıyla preoperatif EPO verilmesini

desteklemektedir. EPO'nun anemik hastalarda (hemogloblin ≤ 13 g/dL) önceden otolog bağış olmaksızın preoperatif kullanımının etkinliği daha az ikna edici olmakla birlikte yine de destekleyicidir. (40, 50–56).

Perioperatif EPO tedavisinin güvenilirliği tam olarak anlaşılmamış olsa da tromboembolik olay riski, azalan transfüzyonun faydasıyla karşılaştırılarak tartılmalıdır. Eritropoetin preoperatif aneminin iyileştirilmesinde etkili olup ana yan etkisi hipertansiyondur. İstenen hemogloblin yanıtının elde edilebilmesi için EPO ile beraber yeterli demir desteği gerektiğine özellikle dikkat edilmesi gerekir.

Preoperatif anemi, kardiyak prosedürlerde operatif mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (57). Bundan ötürü ameliyattan bir hafta öncesine kadar yürütülen EPO tedavisinin demir ile tedavi edilen anemik hastalarda eritrosit kitlesini çoğaltarak istenmeyen sonuçları azaltması mümkün olabilir. Bu tavsiye sınırlı kanıtlara dayanmaktadır (58). Kardiyak prosedürler geçiren hastalarda büyük ölçekli güvenlik çalışmaları bulunmamaktadır, bu nedenle anılan amaca yönelik kullanım "ilacın ruhsatlandırıldığı endikasyonları dışında" değerlendirilmelidir. Stabil olmayan anjinası olan hastalarda preoperatif EPO kullanımını destekleyen kanıtlar sınırlıdır, zira bu hastalar trombotik komplikasyonlara en yatkın hastalar olabilirler. EPO, kan transfüzyonu riski yüksek olduğu için, azalmış eritrosit kitlesine sahip seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

Perioperatif ve postoperatif aneminin tedavi edilmesi amacıyla EPO kullanımı hakkında hala çok az objektif veri bulunmaktadır. Bu ilacın etkisi 4 - 6 günde başladığı için EPO'nun ameliyattan birkaç gün önce verilmesi gerekir ki, bu da her zaman mümkün olmayan bir lükstür. Ameliyat sırasında fazla kan kaybı beklenen veya preoperatif anemisi olan hastalara EPO eklenmesini destekleyen kanıt ve ortak görüş sınırlıdır (58). Hafif anemik hastalarda yapılan pompasız prosedürlerde benzer faydalar sağlamaktadır (58). EPO kullanımı için göz önünde bulundurulması gereken diğer hususlar, endojen EPO üretiminin sınırlı olduğu durumlardır. Örneğin beta-blokerler endojen EPO üretimini baskılar (59) ve cerrahi anemi beta blokajının kalp koruyucu etkisini azaltır (60). Bunun yanı sıra, KPB ile ilişkili enflamatuar yanıt tarafından uyarılan sitokinler de EPO üretimini sınırlandırır (61). Perioperatif renal iskemi EPO üretimini sınırlandırabilir. Benzer şekilde, dikkatli postoperatif yönetim dokuya oksijen iletimini zenginleştirebilir ve endojen EPO üretimini postoperatif anemiye rağmen baskılar. Belirli hastalarda azalan perioperatif EPO üretimi, azalmış eritrosit hacminin tedavi edilmesine yönelik kısa bir preoperatif EPO kürünün (ameliyattan birkaç gün önce) lehinedir.

992

993 **2.4.2. İntraoperatif Kan İdaresi için Kullanılan İlaçlar**

994

995 **2.4.2.1. Antifibrinolitik özellikleri olan ilaçlar**

996

997 Lizin analogları —epsilon-aminokaproik asit (Epsamin) ve traneksamik asit (Transamin)—toplam kan
998 kaybını ve kardiyak prosedürler sırasında kan transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısını düşürür (**Kanıt**
999 **düzeyi: IA**).

1000

1001 Yüksek dozda aprotinin (Trasylol, 6 milyon KIU), kan transfüzyonu gereken yetişkin hasta sayısını,
1002 toplam kan kaybını ve kardiyak cerrahi geçiren hastalarda tekrar eksplorasyonu azaltır ancak
1003 risklerinin faydalarından ağır basmasından ötürü rutin kan korunumu için endike değildir. Yüksek
1004 dozda aprotinin verilmesi yetişkin hastalarda 30. günde ölüm riskinin %49 ila %53; böbrek bozukluğu
1005 riskinin %47 artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bebek ve çocukları içeren daha genç hasta popülasyonunda
1006 benzer kontrollü veriler bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi: IIIA**).

1007 Düşük dozda aprotinin (Trasylol, 1 milyon KIU) kan transfüzyonu gereken yetişkin hasta sayısını ve
1008 kardiyak prosedürler geçiren hastalarda toplam kan kaybını azaltır, ancak riskleri faydalarından ağır
1009 basmaktadır ve bu ilaç dozajı, düşük veya orta riskli hastalarda kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IIIB**).

1010 Kardiyak cerrahi için antifibrinolitik tedavilerin yaygın şekilde benimsenmesi, bu ilaçların güvenliliği ve
1011 etkinliği konusunda endişeleri de doğurmuştur (37, 62–68). BART (Antifibrinolitikler Kullanılarak Kan
1012 Korunumu) çalışmasının yayınlanmasından sonra aprotininin üreticisi firma ABD Gıda ve İlaç Dairesi
1013 (FDA)’e hastanelerden ve depolardan bütün Trasylol (aprotinin) stoklarını çıkarmak istediği bilgisini
1014 verdi (37). Bahsi geçen BART çalışması aprotinini lizin analogları traneksamik asit ve epsilon-
1015 aminokaproik asit ile kıyaslayan ilk büyük ölçekli birebir karşılaştırma çalışmasıdır. Aprotinin verilen
1016 hastalarda lizin analoglarına kıyasla 30. günde ölüm riskinin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir
1017 (görece risk [RR] 1,53; %95 güven aralığı [CI]: 1,06 ila 2,22) (64). Son randomize çalışmalar, meta-
1018 analizler ve pazara sunum sonrası elde edilen destekleyici kanıtlar neticesinde antifibrinolitik
1019 özellikleri olan ilaçlar hakkındaki FDA tavsiyelerinin gözden geçirilmesi gereklidir.

1020 2009’da Cochrane Collaboration’ın bütün cerrahi tiplerinde aprotinin kullanımı üzerine kendi meta-
1021 analizinde yaptığı güncelleme, aprotininde traneksamik asite (RR 1,43; %95 CI: 0,98 ila 2,08) ve
1022 epsilon-aminokaproik asite (RR 1,49; %95 CI: 0,98 ila 2,28) kıyasla daha yüksek ölüm oranları
1023 olduğunu göstermiştir. Aprotinin, traneksamik asitle (RR 1,49; %95 CI: 1,02 ila 2,16)
1024 karşılaştırıldığında ameliyattan sonraki 30 gün içinde anlamlı derecede daha yüksek ölüm riski
1025 taşımaktadır ve epsilon-aminokaproik asitle benzer etkiye (RR 1,50; %95 CI: 0,97 ila 2,32) sahiptir.
1026 Mortalite sonuçları bir araya getirildiğinde (RR 1,49, %95 CI:1,12 ila 1,98) aprotininde (%4,4) lizin
1027 analoglarına kıyasla (%2,9) anlamlı oranda artmış mortalite söz konusudur. Bu randomize çalışma
1028 verileri ve meta-analizler, 135.611 hastayla yapılan 3 İlaç Güvenliği Çalışmasının sonuçları ölüm (RR
1029 1,54; 95% CI: 1,38 ila 1,73), felç (RR 1,24; 95% CI: 1,07 ila 1,44), böbrek yetmezliği (RR 1,82; 95% CI:
1030 1,61 ila 2,06) ve kalp yetmezliğinde (RR 1,20; 95% CI: 1,14 ila 1,26) riskin arttığını göstermiştir ve FDA
1031 analizini desteklemektedir (69). Bu güvenlik endişeleri nedeniyle aprotininin riskleri faydalarına ağır
1032 basmakta ve düşük- orta riskli kardiyak ameliyatlarda tavsiye edilmemektedir.

1033 ABD’de 2008 yılında aprotinin kullanımının bırakılmasından beri literatürde aprotinin
1034 kullanılabilirliğinden önce ve sonra kanama riskini araştıran karşılaştırmalı çalışmalar izlenmektedir
1035 (70–72). Bu çalışmalardan bazıları aprotinin klinik kullanımdan kalktıktan sonra kan transfüzyonunun
1036 arttığını iddia etmektedir. Yeni raporlar ise anlamlı risk artışı olmaksızın aprotininden kan
1037 transfüzyonunu azaltmakta fayda sağlandığını göstermektedir.

1038 Aprotinin küçük çocuklarda (73,74) ve en büyük postoperatif kanama riski altında olan hastalarda
1039 yararlı olabilir (75). Aprotinin kardiyak ameliyatlardaki kan transfüzyonu ihtiyacını yaklaşık %40

azaltmaktadır (72) ve bu faydası en yüksek kanama riskine sahip hastalarda ciddi miktarda daha da fazladır(75). Aprotininin kullanılabilirliği ABD dahil pek çok ülkede ilacın ruhsat almadan önce insani nedenlerle hastaya verildiği özel durumlar haricinde sınırlıdır. Bu ilacın kardiyak ameliyatlarda kullanılması için risk ve fayda profilini belirlemek klinisyen ve hastaya kalmaktadır. En yüksek riskli hastalar ve kan transfüzyonu alternatifleri olmayan hastalar aprotinin kullanımı bakımından potansiyel adaylar olabilir. ABD’de aprotininin kullanımdan kaldırılmasından beri literatürde ikaz edici raporlar görülmektedir (76). Aprotinin halen fibrin yapıştırıcı preparatlarda kullanılmaktadır ve anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir (77). Olgu sunumları ve kohort çalışmaları, traneksamik asidin kardiyak prosedürler sırasında enjekte edilmesinin ardından olası bir nöbet riskini göstermiştir (78). Fakat ardından gelen randomize bir çalışma bu bulguyu desteklememektedir (79). Sürdürülmekte olan bir çalışma (Koroner Arter Cerrahisinde Aspirin ve Traneksamik Asit Çalışması) bu ilacın güvenlik profili hakkında cevaplar sağlayabilir (80).

2.4.3. Kan Korunumu için Kullanılan Kan Bileşenleri

2.4.3.1. Plazma transfüzyonu

Plazma transfüzyonu, çok sayıda veya tek bir koagülasyon faktörünün yetersizliği bağlamında, ciddi kanaması olan hastalarda daha güvenli ürünlerin olmaması durumunda (spesifik faktör konsantrelerinin) kullanılabilir **(Kanıt düzeyi: II B)**.

Acil warfarin nötralizasyonu amacıyla PCC uygulanması tercih edilir ancak PCC’de yeterli düzeyde Faktör VII olmaması halinde plazma transfüzyonu uygulanabilir **(Kanıt düzeyi : II B)**.

Plazma transfüzyonu, önemli miktarlarda eritrosit ihtiyacı olan kanamalı hastalarda masif transfüzyon algoritmasının bir parçası olarak düşünülebilir **(Kanıt düzeyi : II A)**.

Koagülopati olmadığı halde kardiyak ameliyatlarda profilaktik plazma kullanımı endike değildir, kan kaybını azaltmaz ve hastaları allojenik kan bileşeni transfüzyonunun gereksiz risklerine ve komplikasyonlarına maruz bırakır **(Kanıt düzeyi : IIIA)**.

Kanama yokken plazma, warfarin nötralizasyonu veya artmış INR’nin tedavi edilmesi amacıyla endike değildir **(Kanıt düzeyi : IIIA)**.

Plazma transfüzyonları, eritrosit transfüzyonları ile aynı risk ve komplikasyonlara sahiptir . Kan transfüzyonunun bazı riskleri (örn. transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı) özellikle plazma transfüzyonları ile bağlantılıdır. İlaveten diğer kan bileşenleri tarafından karşılaşılan maliyet ve lojistik güçlükler aynısı plazma transfüzyonlarında da mevcuttur. Bundan ötürü plazma transfüzyonlarının azaltılması veya plazma transfüzyonundan kaçınılması kan korunumu stratejilerinin hedefleri arasında olmalıdır.

1076 Diğer kan bileşenlerine benzer şekilde kardiyak cerrahide plazma transfüzyonu uygulamaları arasında
1077 büyük farklılıklar bulunmakta, çok sayıda merkez mevcut kılavuzların hiçbirini izlememektedir (81,
1078 82). Diğer taraftan mevcut kılavuzlar, eskidir, çoğunlukla sınırlı düşük kalitede kanıtlara dayalıdır ve
1079 özel olarak kardiyak cerrahiye yönelik değildir (83, 84).

1080 Plazma transfüzyonunun mevcut klinik endikasyonları, çok sayıda veya tek bir koagülasyon
1081 faktörünün yetersizliği bağlamında, daha güvenli ürünlerin olmaması durumunda (spesifik faktör
1082 konsantrelerinin) esas olarak ciddi kanama veya cerrahi prosedürlerle sınırlıdır (84–86). Plazma
1083 transfüzyonuna gerekçe oluşturan faktör yetersizlikleri, konjenital, edinilmiş, dilüsyon ya da tüketim
1084 sebebiyle (yaygın intravasküler koagülasyon) olabilir, ancak çoğunlukla ciddi kanama varlığında
1085 meydana gelir (83, 86). KPB sonrasında mikrovasküler kanaması olan hastalarda, plazma
1086 transfüzyonu koagülopatiyi sınırlandırılabilir (87).

1087 PCC, warfarin nötralizasyonunda tercih edilir. Plazma, PCC bulunamıyor ve/veya ciddi kanama mevcut
1088 olmadıkça warfarin nötralizasyonunda düşünülmemelidir (88 –90). PCC görece yüksek düzeylerde
1089 faktör II, IX ve X bazı preparatlarda da faktör VII içerir. Plazma ile karşılaştırıldığında, PCC, kan grubu
1090 dikkate alınmaksızın çok daha küçük hacimlerde uygulanır; allojenik bir kan bileşeni olarak plazmanın
1091 içerdiği pek çok güvenlik sorununu taşımaz ve daha hızlı işlev görür. Son kanıtlar, PCC'nin
1092 koagülopatisi olmayan kanamalı hastalarda kullanılabileceğini göstermektedir ancak bu durumu
1093 kardiyak ameliyat geçiren kanamalı hastalarda bir endikasyon olarak nitelendirmek için daha fazla
1094 kanıt gereklidir (91). Protrombin kompleksi konsantresi genellikle başka protrombotik risk faktörleri
1095 olan hastalarda bazı trombotik riskler meydana getirmektedir (92). Kardiyak ameliyat geçiren
1096 hastalardaki trombotik riskler hakkındaki bilgiler eksiktir.

1097 KPB uygulanan hastaların yaklaşık beşte biri heparine yeterli yanıt göstermemektedir; bu durum
1098 heparin direnci olarak bilinir. Heparin direncini tedavi etmek amacıyla taze donmuş plazma (TDP)
1099 kullanılabilir, ancak antitrombin konsantresi tercih edilmelidir, çünkü enfeksiyon bulaşı ve diğer
1100 komplikasyonların oranı daha düşüktür ve antitrombin konsantresi aşırı hacim yüklenmesine yol
1101 açmaz (95).

1102 Plazma üniteleri sıklıkla masif transfüzyon protokollerinde yer alır. Bazı çalışmalar yüksek
1103 TDP:Eritrosit oranlarıyla daha iyi sonuçlar alındığına işaret etse de bu bağlamda TDP'nin faydaları
1104 hakkında çelişkili raporlar mevcuttur. Bariz TDP yararlı etkisiyle sonuçlanan çalışmalarda bir sağkalım
1105 yanılığının var olduğu ekarte edilemez (96–99). Plazma; hacim genişletme, plazma değişimi
1106 (trombotik trombositopenik purpura istisna) veya kanama yokken koagülopatinin düzeltilmesi
1107 maksadıyla yararlı değildir (84).

1108 Mevcut kanıtlar, plazma transfüzyonunun yukarıda sayılan kanıta dayalı endikasyonlar yokken kan
1109 korunumu stratejilerinin bir parçası olarak profilaktik kullanımını desteklememektedir. Kardiyak
1110 prosedürler geçiren toplam 363 hastayı içeren altı klinik çalışmanın sistematik bir derlemesi,
1111 plazmanın profilaktik kullanımı neticesinde kan korunumunda hiçbir iyileşme göstermemiştir (100).
1112 Bu analize dahil edilen çalışmalarda ciddi heterojenitenin söz konusu olması önemlidir. Çalışmalardaki
1113 kontrollerde ve denek gruplarında kullanılan plazma türlerindeki farklılıklar (allojenik TDP'ye karşılık
1114 otolog plazma) bahsedilen heterojenitenin sebebidir. Bir başka çalışmada, kardiyovasküler
1115 prosedürlerde TDP kullanımına dair yedi tane daha randomize çalışma tespit edilmiştir (pediatrik
1116 ameliyatlar dahil) ve TDP kullanımı ile cerrahi kan kaybının azaltılması arasında bir ilişki

1117 bulunmamıştır (101). Bu çalışmalar bazı yöntemsel sınırlamalara sahip olmakla birlikte kardiyak
1118 prosedürlerde plazma kullanımının açığa kavuşturulması konusunda elimizdeki tek kanıtı
1119 oluşturmaktadır (101).

1120 Kardiyak ameliyatlarda TDP kullanımını inceleyen çalışmalar, örneklem boyutunun küçük olması ve
1121 modern çağın bakış açısına sahip olmamaları nedeniyle sıkıntı yaşatmaktadır. Consten ve ark.
1122 ameliyattan sonra rastgele şekilde ya 3 ünite TDP ya da eşit miktarda sentetik kolloid - almak üzere
1123 ayrılan 50 elektif KPB hastasını değerlendiren daha kapsamlı bir çalışma yürütmüştür (ortalama yaş
1124 63 yıl; %70 erkek) (102). Araştırmacılar, bu iki grup arasında kan kaybı, transfüzyon gereksinimi,
1125 koagülasyon değişkenleri veya trombosit sayımları bakımından anlamlı fark bulamamıştır. Aksine,
1126 Kasper ve ark. (103) elektif primer KABG geçiren 60 hastayı, KPB sonrasında 15 mL/kg otolog TDP
1127 (cerrahiden birkaç hafta önce trombositten fakir plazmaferез yoluyla elde edilen) veya 15 mL/kg %6
1128 hidroksietil nişasta 450/0,7 almak üzere rastgele ayırmış ve postoperatif ve total perioperatif eritrosit
1129 transfüzyonu gereksinimlerinin bu iki grup arasında farklılık göstermediğini belirtmiştir. Bir başka
1130 çalışmada Wilhelmi ve meslektaşları (104) intraoperatif dönemde 4 ünite TDP alan elektif KABG
1131 cerrahisi geçiren 60 hastayı TDP almayan 60 kontrolle karşılaştırıp kardiyak cerrahide rutin
1132 intraoperatif TDP'den kaçınılmasının postoperatif kan kaybının artmasına yol açmadığını ve
1133 postoperatif TDP gereksinimlerini arttırmadığını göstermişlerdir. TDP çalışmalarında sınırlamalar
1134 olmakla birlikte sonuçları birbiriyle uyumludur; bulunan kanıtlar plazmanın rutin kardiyak
1135 cerrahilerde profilaktik kullanımının azalmış kan kaybı veya daha az transfüzyon gereksinimi ile ilişkili
1136 olmadığını ortaya koymaktadır ve bu uygulama tavsiye edilmemektedir.

1137

1138 2.4.3.2. Lökositten arındırma

1139

1140 Allojenik kan transfüzyonu gerekli olduğunda, varsa lökositten arındırılmış bağışçı kanı kullanmak
1141 uygundur. Kan bileşenlerinin lökositten arındırılmasının, kardiyak prosedürler uygulanan hastalarda
1142 daha faydalı olduğu söylenebilir (**Kanıt düzeyi : II B**).

1143 Günümüzde KPB devrelerine lökosit miktarını azaltma amaçlı yerleştirilen lökosit filtreleri,
1144 perioperatif kan korunumu için endike değildir ve KPB sırasında lökositleri aktive ederek zararlı
1145 olabilir (**Kanıt düzeyi : IIIB**).

1146

1147 Kan naklinin istenmeyen etkileri, eritrositle birlikte verilen lökositlerin proenflamatuar ve immün-
1148 modülatör etkiler içermesine atfedilir. Ayrıca lökositler enfeksiyöz ajanları barındırabilir (örn.
1149 sitomegalovirüs). Nakledilen eritrositlerden lökositlerin uzaklaştırılması (lökositten arındırma veya
1150 lökosit azaltma) hastalık bulaşması ve tehlikeli immün-modülasyon riskini azaltabilir. Esasen
1151 lökositler ile kontamine olmuş eritrositlerin transfüzyonu ile varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığından
1152 sorumlu prionların bulaştırılması korkusu Birleşik Krallık'ta lökositin azaltılması protokollerinin teşkil
1153 edilmesine yol açmıştır, fakat daha sonra yapılan çalışmalar eritrositler, trombositler ve plazmanın da
1154 prion içerebileceğini göstermiştir (115). Bu gelişmeye ve net olmayan literatüre rağmen lökosit
1155 filtreleri kanın işlenmesi sırasında farklı aşamalarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.

1156 Kanada’da ve çoğu Avrupa ülkesinde bağışlanan kan hücrelerinde saklama öncesi genel lökositler
1157 arındırma işlemi gerçekleştirilir. ABD’de nakledilen allojenik kan ünitelerinin büyük kısmı lökositler
1158 arındırılmıştır, ancak mahalli farklılıklar bulunur. Yaygın kullanımına ve bununla ilişkili maliyetlere
1159 karşın saklamadan önce lökositler arındırma işleminin etkililiği hakkındaki kanıtlar muğlaktır.
1160 Enfeksiyöz komplikasyonların ve insan lökosit antijenine karşı bağışıklığının azaltılması lökositler
1161 arındırma işleminin en çok tespiti yapılmış faydaları arasında olmakla beraber yayınlanan
1162 çalışmalarda muhtemelen analiz yaklaşımına çelişkili sonuçlar yer alır (116–117). Bazı randomize
1163 çalışmalar, kardiyak ameliyatlar geçiren hastalarda saklamadan önce lökositler arındırma işlemi
1164 uygulanan allojenik kan nakledilmesinin standart lökositler uzaklaştırılmış kan nakline göre daha düşük
1165 mortalite oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır (117–118). Bu çalışmalardan bir kısmının yeniden analiz
1166 edilmesiyle, hasta popülasyonunda lökositler arındırma işlemi yapılmayan grupta daha yüksek
1167 mortalite ve daha yüksek enfeksiyon riski arasında bir neden sonuç ilişkisinin belirsiz olduğu
1168 neticesine varmıştır (118). Mekanizmanın ne olduğuna bağlı olmaksızın verilerin birleştirilerek analiz
1169 edilmesi mortalitede lökositler arındırma işlemi yapılmış eritrosit transfüzyonuyla ilişkili azalmanın
1170 kardiyak ameliyat geçirenlerde kardiyak olmayan ameliyat geçirenlere kıyasla daha büyük olduğunu
1171 ileri sürmektedir (117). Lökositler arındırma işlemi yapılmış kan nakledilen hastalarda transfüzyon
1172 sonrası purpura ve transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı insidansının daha düşük olduğuna
1173 dair kanıtlar vardır. Ancak, lökositler arındırma işlemi yüksek riskli popülasyonlarda transfüzyonla
1174 ilişkili graft versus host hastalığı riskini azaltmada yeterli değildir ve başka yöntemler (örn. ışınlama)
1175 gerekmektedir (119). Lökositler arındırma işleminin daha fazla tartışılan faydaları arasında febril
1176 reaksiyonların insidansının azalması, akciğer hasarında çoklu organ yetmezliğinin asgari düzeyde
1177 tutulması ve hastanede kalma süresinin azalması vardır (120 –129). Bazı kanıtlar, saklanan eritrosit
1178 konsantrisinde lökositlerin mevcut olmasının uzun süreli saklamanın yıkıcı etkilerini arttırdığını ileri
1179 sürmektedir (130).

1180 Prosedürün, topyekun güvenliği ve sonuçları iyileştirmesi olasılığı göz önünde bulundurulduğunda
1181 günümüzde giderek artan lökositler arındırılmış bağışçı kanı kullanma eğilimi haklı görünmektedir.
1182 Genel lökositler arındırma işleminin maliyet etkinliği hakkındaki endişelerse devam etmektedir (131).
1183 Lökositler arındırılmış kan kullanımının özel hasta gruplarında, bilhassa da dört veya daha fazla
1184 transfüzyon yapılan hastalara faydalı olması kuvvetle muhtemeldir (132). Lökositler arındırılmış
1185 allojenik kanın kanamalı hastalarda transfüzyon gereksinimlerini azalttığına dair kanıt yoktur. Bunlara
1186 ilaveten büyük bir çalışma preoperatif olarak alınan otolog tam kanda lökositler arındırma işleminin
1187 hasta prognozunu iyileştirmede göstermektedir (133).

1188 Lökosit filtrelerinin bir diğer kullanım alanı KPB sırasında vücut dışı devredir. KPB esnasında
1189 lökositler, aktif hale gelir ve lökositlerin aktif olması ile postoperatif komplikasyonların bazıları
1190 arasında bağlantı bulunmaktadır. Lökositler iskemi-reperfüzyon hasarında büyük rol oynar. Bu
1191 sebeple KPB’nın çeşitli safhalarında kandan lökositlerin uzaklaştırılması enflamatuar yanıtı azaltıp
1192 organ işlevini iyileştirebilir. Ancak KPB esnasında set içinde lökositler arındırma işlemi lökositleri
1193 daha da fazla aktive edebilir ve filtreler aracılığıyla lökositleri uzaklaştırmanın etkinliği açık değildir.
1194 Mevcut kanıtlar baz alındığında KPB esnasında lökosit azaltılması somut klinik fayda sağlamadığı
1195 görülmüştür (11). 1993’ten 2005’e kadar yayınlanmış küçük sayılabilecek ve heterojen çalışmaları
1196 birleştiren iki güncel meta-analiz KPB esnasında lökosit azaltılmasının göğüs tüpü drenajı süresini
1197 veya toplam eritrosit transfüzyonlarının sayısını azaltmadığı yargısında bulunmaktadır. Lökosit
1198 azaltılması KPB geçiren hastalarda akciğer hasarını hafifletmez (134, 135). KPB esnasında set içinde

1199 lökositten arındırma işleminin belirli hasta popülasyonlarında (örn. sol ventriküler hipertrofisi, uzun
1200 süreli iskemisi, kronik obstrüktif solunum yolu hastalığı olanlar, kardiyak ameliyat geçiren pediatrik
1201 hastalar ve acil KABG prosedürlere ihtiyacı olan şoktaki hastalar) faydalı olabileceğini öne süren sınırlı
1202 kanıt bulunmaktadır (136). Pompalı KABG geçiren böbrek yetmezliği hastalarında gerçekleştirilen
1203 küçük bir çalışma, lökosit azaltılmasının daha iyi böbrek işlevi ile ilişkili olduğunu (137) ve KABG
1204 hastalarıyla yürütülen bir başka çalışma, polimer kaplamalı devrelerle birlikte lökosit filtrasyonu
1205 kullanılmasının yüksek riskli hastalarda daha düşük KPB sonrası atriyal fibrilasyon insidansı ile ilişkili
1206 olduğunu [EuroSCORE (Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi) 6 veya üzeri] ancak
1207 düşük riskli hastalarda bu ilişkinin olmadığını göstermiştir (138). Aksine, KABG geçiren yüksek riskli
1208 hastalarda lökosit azaltılması hakkında bir başka çalışma, lökosit filtrelerinin kullanılmasının
1209 nötrofillerin daha belirgin biçimde aktive olmasına yol açtığını göstermiş ve bu girişim klinik fayda
1210 sağlamamıştır (139).

1211 Ticari olarak satışa sunulan lökosit filtrelerinde iyileşmelerin olması olası görünse de en son
1212 çalışmalardan elde edilen sonuçlar, çelişki içermeye devam etmekte; rutin kardiyak ameliyatlarda
1213 lökosit filtrelerini tavsiye edebilmek için yüksek kalitede ve istikrarlı kanıtlar bulunmamaktadır (134).
1214 Belirli popülasyonlarının bir dereceye kadar bu cihazlardan fayda sağlaması mümkün görünse de
1215 daha fazla araştırma gereklidir. Daha fazla çalışma yapılana kadar açık fayda olmaması ve tehlike
1216 olasılığı sebebiyle KPB devresine bağlanan lökosit filtreleri endike değildir.

1217

1218 2.4.3.3. Otolog trombosit aferez süspansiyonları

1219 Yeterli bir trombosit ürünü güvenilir biçimde elde edilebiliyorsa, yüksek riskli hastalarda kan koruma
1220 stratejilerine yardımcı olması amacıyla intraoperatif trombosit konsantresi kullanılması akıllıcadır
1221 **(Kanıt düzeyi : II A).**

1222

1223 Trombositoferez önce hızlı ardından yavaş bir santrifüj hızıyla uygulandığında tam kandan konsantre
1224 otolog trombosit ürününün seçilerek ayrılmasına olanak veren bir devamlı santrifüj tekniğidir.
1225 Santrifüj süreci boyunca elde edilen eritrositler ve trombositten fakir plazma derhal hastaya geri
1226 verilir. Konsantre trombositten zengin plazma (PRP) ise KPB'tan korunarak saklanır ve KPB
1227 tamamlandıktan sonra hastaya geri verilir. Trombosit işlev bozukluğu KPB'a bağlı kanamaya katkı
1228 sağladığından bahsedilen trombositleri dolaşımdan uzaklaştırma ve KPB'dan "esirgeme" stratejisi
1229 teorik olarak KPB sonunda hemostaz için daha işlevsel trombositler sağlama avantajına sahiptir.
1230 Yüksek hızlarda santrifüj sadece trombositten fakir bir plazma ürünü üretirken hızlı bir santrifüjü takip
1231 eden yavaş santrifüj trombosit fraksiyonunun çoğunu ayırır ve PRP üretir (140).

1232 En az 20 kontrollü çalışmada, KPB kullanılan kardiyak prosedürler sırasında trombositten zengin
1233 plazmaferezin etkinliği çalışılmıştır (140–159). Bu kontrollü çalışmaların çoğu prospektif ve
1234 randomizedir. Hemostaz ile ilgili yapılan çalışmalardaki sonuçlar, "hiçbir etki" olmamasından (145,
1235 146, 151, 152, 156) kanama ve transfüzyon gereksinimlerini azaltmada anlamlı bir etkiye kadar
1236 çeşitlilik göstermektedir (144, 148–150, 153, 157–160). PRP toplanması ve transfüzyonunun faydaları
1237 arasında intrapulmoner şant fraksiyonunda artma ve PRP toplanması trombojel kullanımı ile

desteklendiğinde enfeksiyon riskinde azalma yer alır (142, 157, 159, 161). Aferez prosedüründen yeterli miktarda trombosit ürünü elde edilmesi, kan korunumunu teşvik etmekte trombosit aferezinin etkililiğinin kritik bir belirleyicisi olarak görülmektedir. Her çalışma kendi PRP ürünündeki trombosit miktarını açık şekilde belirtmemektedir, ancak bu miktarı bildirmiş olanlarda en az 3×10^{11} trombosit veya hastanın dolaşımdaki trombosit hacminin %28'i, optimal hemostazla bir ürün elde etmek için asgari rakam olarak belirtilmektedir.

Trombosit konsantrelerinin profilaktik transfüzyonunun kardiyak ameliyattan sonra hemostazı iyileştirmede gerçeği (162, 163) PRP'nin preoperatif olarak toplanıp yeniden nakledilmesinin etkinlikten uzak olabileceği endişesi doğurmaktadır. Taze tam kanın preoperatif toplanmasının etkisi, yararlı bir trombosit-koruyucu etki göstermiştir (164, 165). Ancak çoğu kardiyak cerrahi hastasında yeter sayıda trombosit ayırabilmek için gerekli taze kanın hacmi, yanına yaklaşılamayacak ölçüde yüksektir.

PRP toplama prosedürü zaman ve kaynak alıcıdır. Teknik hatalar ve trombosit ürünün kontamine veya ziyan olması olasıdır ki, bu da prosedürün maliyet ve riskini arttırır (166). Toplama sürecinde ve sitrat içeren ürünün yeniden verilmesi sırasında hemodinamik instabilite oluştuğuna dair bildiriler yapılmıştır, ancak bu tekniğin kullanıldığı çalışmaların ekseriyetinde hiçbir hata veya aksilik bildirilmemiştir. PRP toplanması işleminden en fazla fayda sağlayacak hastaların gerek klinik instabilite gerekse düşük PRP ürün hacmi sebebiyle prosedür için en zayıf adaylar olan kimseler olması olasıdır. PRP toplama işleminin operatöre bağlı olduğu dikkate alındığında; büyük miktarda trombosit ayrıştırılmışsa kardiyak prosedürler için kan korunumu stratejilerinin bir tamamlayıcısı olarak kullanılması düşünülebilir.

2.4.3.4. Rekombinan aktive faktör VII

Kardiyopulmoner bypass kullanılan kardiyak prosedürlerden sonra rutin hemostatik tedaviye yanıt vermeyen, cerrahi olmayan, dirençli kanamanın tedavisinde rekombinan faktör VIIa konsantresi kullanılması düşünülebilir (**Kanıt düzeyi : IIB**).

Bu kullanımı destekleyen büyük, randomize çalışma verisi bulunmamasına rağmen rekombinan aktive faktör VII (r-FVIIa), kardiyak ameliyatlara ilişkili refrakter kanamanın tedavisinde kullanılır. Kardiyak cerrahi sonrasında kanaması olan 172 hasta ile yapılan yakın tarihli bir randomize kontrollü r-FVIIa çalışmasında yeniden ameliyat ve allojenik kan transfüzyonunda anlamlı düşüş bildirilmiştir, ancak inmeyi de içeren kritik ciddiyette istenmeyen olayların sıklığında r-FVIIa tedavisiyle artış kaydedilmiştir (167). Literatürde görülen çok sayıda olgu sunumu, meta-analiz, kayıt incelemesi ve gözlemsel çalışma kullanım endikasyonları ve ilişkili yan etkilere açıklık getirmek umuduyla yayınlanmıştır (168–173). Bu çalışmalardan kesin ifade edilmiş bir ortak görüş çıkartmak mümkün değildir. Rekombinan aktive faktör VII'nin bazı hastalarda kanama ve transfüzyonu azalttığı ile ilişkili şüphe vardır. Öte taraftan hangi hastaların r-FVIIa için uygun adaylar oldukları bariz değildir ve yine bu ajanın ne uygun dozu ne de trombotik riskleri bütünüyle aydınlatılmıştır.

1277 2.4.3.5. Antitrombin III

1278

1279 Kardiyopulmoner bypass'tan hemen önce antitrombin aracılı heparin direnci olan hastalarda plazma
1280 transfüzyonunun azaltılması amacıyla antitrombin III (AT) konsantresi endikedir **(Kanıt düzeyi : IA)**.

1281 AT yetersizliği olan veya kan transfüzyonunu kabul etmeyen hastaların kan idaresi protokolünün bir
1282 parçası olarak antitrombin III konsantrelerinin verilmesinin doğruluğu daha az saptanmış durumdadır
1283 **(Kanıt düzeyi : IIC)**.

1284

1285 Perioperatif trombotik komplikasyonları önlemek amacıyla kalıtsal AT eksikliği olan hastalarda
1286 plazma kökenli veya rekombinan antitrombin III konsantrelerinin kullanılması onaylanmıştır. Bu
1287 ajanlar edinilmiş AT eksikliği olan hastalarda ruhsatlandırıldıkları endikasyon haricinde gerek AT
1288 aracılı heparin direncini gerekse perioperatif trombotik komplikasyonları ve hedef organ hasarını
1289 önlemek amacıyla kullanılır. Heparin, KPB yürütülmesinde açık ara en çok kullanılan antikoagülandır.
1290 Heparin, serin proteaz inhibitör AT'ye bağlanarak üç boyutlu yapısında değişikliğe yol açar. Bu
1291 değişiklik, AT'nin trombin ve diğer koagülasyon faktörlerine olan afinitesinde çok büyük değişiklik
1292 oluşturur. Aktive edilmiş AT hedeflerine bağlandıktan sonra trombin ve kanın pıhtılaşmasında rol
1293 oynayan faktör Xa dahil diğer proteazları inaktive eder. Heparinin antikoagülan etkisi plazma AT
1294 aktivitesi ile iyi bir korelasyona sahiptir. Heparine yanıt vermenin azalmış olması veya heparin direnci
1295 genelde AT eksikliğine atfedilir (174). Heterozigot kalıtsal eksikliği olan hastalarda gözlenen seviyelere
1296 benzer şekilde normalin %40 ila %50'sine kadar düşmüş antitrombin aktivitesi seviyeleri (175), KPB
1297 sırasında ve hemen sonrasında sıkça görülür (176, 177). Plazma AT konsantrasyonlarında edinilmiş
1298 perioperatif azalmalar, preoperatif heparin kullanımıyla ilişkili zamana bağlı bir düşüşle (yani her
1299 preoperatif heparin günü için AT seviyelerinde yaklaşık %5 ila %7 azalma), hemodilüsyon veya KPB
1300 sırasında tüketim ile alakalıdır (178, 179).

1301

1302 Heparin direnci; standart bir heparin dozundan sonra en az 400 s ila 480 s aktive edilmiş pıhtılaşma
1303 süresi elde edilememesi olarak tanımlanır ancak "standart" heparin dozunun ne olduğunun
1304 tanımlanmasında 400'ün altından 1.200 U/kg'a kadar çıkan hatırı sayılır bir çeşitlilik vardır (180).
1305 Plazma proteinleri ve kanın şekilli elemanları, heparinin antikoagülan etkisini modifiye ederler (181,
1306 182). Sonuç olarak, preoperatif heparin almayan hastalarda heparin direncinin en yaygın sebebi
1307 muhtemelen heparinin bağlı proteinler veya diğer kan elemanları tarafından inaktive edilmesidir (183
1308 –187).

1309

1310 KPB geçiren hastaların küçük bir kısmı heparine dirençlidir. Antitrombinin eksikliği preoperatif
1311 heparin alan bu hastaların bazılarında heparin direncine yol açar (188–190). Bu türde heparin
1312 direncinin ampirik tedavisi çoğunlukla TDP, plazma kökenli AT veya rekombinan AT verilmesini içerir.
1313 Daha önceki 13 raporun 12 tanesi gerek TDP (191, 192) gerek rekombinan AT (7, 193, 194) veya
1314 gerekse plazma kökenli AT konsantreleri (193, 195–201) yoluyla AT takviyesinin heparin direncini

etkin şekilde yönetebildiğini göstermiştir. Faktör konsantrelerinin veya rekombinan AT'nin kullanılması, kanla taşınan hastalık bulaşının azalması ve TDP'ye kıyasla dolaşım yüklenmesi insidansının daha az olması sebebiyle kendine has avantajlar sunar. İki güncel randomize, kontrollü çalışmada rekombinan AT'nin heparin direncini tedavi ettiği gösterilmiştir (7, 194). Söz konusu çalışmalardaki birinci hedef, terapötik antikoagülasyon elde etmek için 2 ünite TDP uygulanması gerekli hastaların oranıdır. TDP ihtiyacı duyan hasta yüzdesi rekombinan insan AT'i ile tedavi edilen grupta (%20) plasebo grubuna kıyasla (%86) anlamlı derecede daha düşüktür ($p \leq 0,001$). Bahsedilen çalışmalar birinci hedef olan daha az TDP transfüzyonu başarmış olmakla birlikte AT konsantrelerinin KPB sırasında ve sonrasında hemostatik sistem aktivasyonun baskılanmasındaki etkisini değerlendirmemiştir.

KPB esnasında AT seviyelerinin ilk haline getirilmesi, bypass öncesi heparin direncinin yönetilmesinin yanı sıra enflamatuar aktivasyonu sınırlandırabilir ve KPB esnasında yetersiz heparinizasyon sebebiyle eksilen AT'yi yerine koyabilir. KPB esnasında kan, bypass devresinin yapay yüzeyi ile karşılaşır ki, bu da heparin tarafından tamamen baskılanmayan güçlü bir trombin üretimi uyarısı oluşturur. Ayrıca subterapötik antikoagülasyon, trombin ve plasmin üretimine yol açan aşırı hemostatik sistem aktivasyonuna sebep olabilir bu da pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin eksilmesiyle (yaygın bir intravasküler koagülasyon benzeri tüketici durum) sonuçlanabilir. AT aracılı heparin direnci, KPB esnasında kanama ve/veya trombotik komplikasyonlarda artışa yol açan yetersiz antikoagülasyona dair erken uyarı işareti olabilir.

Daha önceki çalışmalar AT takviyesinin KPB esnasında trombin üretimini ve fibrinolitik aktiviteyi zayıflattığını ileri sürmektedir (179, 193). KPB esnasındaki bu trombin üretimi ve fibrinolitik aktivite baskılanması, heparinli ancak AT takviyesi olmaksızın elde edilenden daha iyi bir hemostatik aktivasyon inhibisyonunu temsil edebilir (193). Başka çalışmalar ise, plazma AT konsantrasyonu ile hem trombin aktivasyonu belirteçleri (örn. fibrinopeptid A, fibrin monomer) hem de fibrinolitik aktivasyon belirteçleri (D-dimer) arasında tersine bir ilişki olduğunu göstermiştir (179, 201). Hemostatik sistemin AT takviyesi ile muhafaza edilmesi kanamayı azaltabilir ve KPB'dan sonra daha iyi bir hemostatik profil sağlar. Genel olarak KPB'nin fizyolojik stresinin ardından hemostatik sistemi daha iyi korunmuş olan hastalarda daha az kanama ve kan transfüzyonu ihtiyacı olur (202–205). Kardiyak ameliyatlardan hemen sonraki tromboembolik komplikasyonların ölümcül olma ihtimali vardır. Antitrombin, temel bir in vivo trombin inhibitörüdür ve KPB sonrasında aşırı trombin varlığında AT yetmezliği, tromboembolik komplikasyonlara yol açabilecek potent bir protrombotik ortam sağlar. Bu görüş, perioperatif periyotta düşük AT seviyeleri olup ağır tromboz tanımlanan birkaç hastanın olgu sunumlarıyla desteklenmiştir (206, 207).

Bunların yanı sıra, gözlemsel çalışmalar AT seviyeleri ile perioperatif komplikasyonlar arasında dolaylı bir ilişkiyi ortaya koymaktadır (208–210). Ranucci ve ark. (210) kardiyak ameliyattan sonra istenmeyen nörolojik sonuçlar, tromboembolik olaylar, kanama sebebiyle yeniden eksplorasyon veya uzayan yoğun bakımda kalma süresi şikayetleri olan hastaların bu komplikasyonlar gelişmeyen hastalara göre yoğun bakıma kabulde daha düşük AT seviyesine sahip olduklarını göstermiştir (210). Diğer iki gözlemsel çalışma, AT aktivitesi ve istenmeyen tromboembolik hasta sonuçları arasında ters ilişki bulunduğunu teyit etmiştir (208, 209). Hedef organ hasarını da içeren trombotik komplikasyonlar kardiyak prosedürlerden sonra, özellikle yüksek riskli hastalarda, olanın altında bildirilmiş olabilir (211). Söz konusu hedef organ hasarı en azından kısmen AT eksikliği sebebiyle

1357 prokoagulan postoperatif bir ortamdan gelen mikrovasküler trombozla alakalı olabilir. Yayınlanmış bu
1358 raporlar baz alındığında KPB sonrasında son organ trombotik komplikasyonları bakımından artmış risk
1359 altında olan hastalarda -tercihen konsantre halde- AT eklenmesi makul olabilir.

1360

1361

1362 **2.4.3.6. Faktör IX konsantreleri, Protrombin kompleks konsantreleri ve Faktör VIII inhibitör bypass** 1363 **aktivitesi**

1364 Faktör IX konsantrelerinin veya faktör IX içeren pıhtılaşma faktörü kombinasyonlarının kullanılması,
1365 kardiyak ameliyatlara ihtiyaç duyan hemofili B'si olan hastalarda düşünülebilir (**Kanıt düzeyi : IIC**).

1366

1367 Pıhtı oluşumundaki bir ara aşama faktör IX'un, doku faktörü/faktör VIIa kompleksi tarafından aktive
1368 edilmesidir (212). Kardiyak prosedür ihtiyacı olan bazı hastalarda faktör IX konsantreleri şu üç
1369 sebepten birisi için kullanılır: (1) hemofili B hastalarında perioperatif kanamanın kontrol edilmesi
1370 (213– 216); (2) operatif girişimden önce warfarin nötralizasyonu, protrombin kompleks
1371 konsantresinin bir parçası olarak ve (3) faktör VIII inhibitörleri pozitif olan operatif girişim ihtiyacı
1372 duyan hastalarda faktör VIII inhibitörü bypass aktivitesinin bir parçası olarak (91, 217, 218).

1373

1374 **2.4.4. Kan Kurtarma Girişimleri**

1375

1376 **2.4.4.1. Eritrosit kurtarma**

1377

1378 Malign tümörü olduğu bilinen, KPB ihtiyacı duyan yüksek riskli hastalarda, operasyon alanından
1379 alınan kanda santrifüj kullanılarak kan kurtarma işlemi yapılması düşünülebilir zira kayda değer
1380 miktardaki veri, malign tümörü olmayan hastalarda bu işlemin faydalı olduğunu ortaya koymaktadır
1381 ve yeni elde edilen kanıtlar, malign tümörü olan hastalarda allojenik transfüzyon gerekli olduğunda
1382 daha kötü sonuçlar oluştuğunu göstermektedir (**Kanıt düzeyi : II B**).

1383

1384 1986 yılında, kanser cerrahisi sırasında kan kurtarmanın güvenliği hakkında bir bildiri yayınlanmıştır
1385 (222) ve kullanımına karşı çıkmıştır. Ancak, karaciğer (223–225), prostat (226–228), rahim (229, 230)
1386 ve ürolojik sistemi içeren farklı tümör tiplerinin rezeksiyonu esnasında kan kurtarma uygulayan ve
1387 476 hastayı kapsayan 10 gözlemsel çalışma (231, 232) kanser hastalarında santrifüj kullanılarak
1388 eritrosit kurtarma uygulanmasını desteklemektedir. Tüm çalışmalarda, santrifüjle kurtarma grubu
1389 daha az allojenik kan almış ve kontrol hastalarına kıyasla eş değer uzun vadeli sonuçlar elde
1390 edilmiştir. Çalışmalardan hiç birinde bu sebeple gerçekleşen metastaza dair kanıt bulunmamıştır.

1391 Tümörün çıkarılmasını içeren ameliyatlarda, kan kurtarmalı yöntem ile daha az allojenik kan
1392 transfüzyonu yapılabileceğinden kan kurtarmadan sakınılmasının teorik riski daha yakından
1393 incelenmelidir. İlk olarak dolaşımda tümör olmasının hiçbir prognostik değeri olmadığını ileri süren
1394 çok sayıda rapor bulunmaktadır ve bir yazar, dolaşımda daha yüksek tümör hücresi olan hastalarda
1395 sonucun daha iyi olduğunu belirtmiştir (233, 234). İkincisi çok sayıda rapor allojenik transfüzyonun
1396 tümör ameliyatlarından sonra nüksetme oranlarını arttırdığını göstermektedir. Bu raporlarla yapılan
1397 iki güncel meta-analiz hastaların allojenik transfüzyona tabii tutulduklarında neredeyse iki kat
1398 nüksetmeyle karşılaştıklarına işaret etmektedir (235, 236).

1399 Kurtarılan kandan malign hücrelerin giderilmesi amacıyla lökosit filtreleri veya radyasyon
1400 kullanılmasına dair çok sayıda bildiri vardır (237–239). Bu çalışmalar, lökosit filtrelerinin tümör
1401 yükünü 3-log ila 4-log azaltmayı başardığını; radyasyonla ise 12-log azaltmanın başarıldığını
1402 göstermektedir (240). Hücrelerin uzaklaştırılması için hangi tekniğin en iyi strateji olduğu hususunda
1403 taraftarlar arasında bir tartışma bulunmakla birlikte yukarıda atıfta bulunduğumuz yedi çalışmanın
1404 altısında bu tekniklerin hiç birinin uygulanmadığı bir kontrol grubu mevcuttur. Yedinci çalışmada ise
1405 bir lökosit filtresi kullanılmıştır. Bir yığın kanıt kurtarılan eritrositlerle dolaşıma tümör hücreleri
1406 eklenmesinin prognostik anlamının düşük olduğunu düşündürmektedir. Malign cerrahide kan
1407 kurtarmanın aleyhine hiçbir veri bulunmamakta ve alternatif tedavi olan (allojenik transfüzyona)
1408 başvurulduğunda ise sonuçların kötüleştiğine dair önemli miktarda veri bulunmaktadır. Malign
1409 tümörü olan, KPB kullanılan kardiyak prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda, santrifüj kullanılarak kan
1410 kurtarma işlemi daha az tanımlanmış olmakla birlikte yapılması düşünülebilir.

1411

1412 2.4.4.2. Pompayla kurtarma

1413

1414 Ortak görüş, kan transfüzyonunu asgari düzeye çekmek için kan idaresi programının bir parçası olarak
1415 bir çeşit pompa içeren kurtarma işlemi yapılması ve KPB'nin sonunda rezidüel pompa kanının yeniden
1416 hastaya verilmesi yönündedir (**Kanıt düzeyi : II C**).

1417 KPB sonrası allojenik eritrosit transfüzyonunu en aza indirmek amacıyla pompa ile kurtarılan kanın
1418 doğrudan verilmektense santrifüj edilmesi makul olacaktır (**Kanıt düzeyi : II A**).

1419

1420 Pek çok cerrahi ekip, vücut dışı devreden (ECC) alınan kanı, kan korunumu stratejisinin bir parçası
1421 olarak KPB sonunda hastalara geri vermektedir. Günümüzde iki tane kan kurtarma tekniği
1422 bulunmaktadır: (1) KPB sonrasında devredeki kanın işlem yapılmaksızın geri verilmesi ve (2) devredeki
1423 kanın yeniden verilmeden önce plazma bileşenlerini veya kanın suda çözünen bileşenlerini
1424 uzaklaştırmak amacıyla santrifüj veya ultrafiltrasyon yoluyla işlenmesi. Rezidüel KPB kanının
1425 santrifüje tabii tutulması ile plazma proteinlerinden büyük ölçüde yoksun konsantre eritrosit elde
1426 edilirken ultrafiltrasyon ile ise proteinden zengin konsantre tam kan elde edilir (241).

1427 İki çalışma işlemsiz doğrudan geri verme, santrifüj ve ultrafiltrasyonun klinik etkilerini kıyaslamıştır.
1428 Sutton ve meslektaşları (242) KPB kullanılan elektif KABG geçiren 60 hastayı, rastgele gruplara

1429 ayırmıştır . Devre kanının uygulanmasından 20 dakika sonra santrifüj grubunda, işlemsiz infüzyon ve
1430 ultrafiltrasyon gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun parsiyel tromboplastin süreleri
1431 gözlemlenmiştir. Ancak, kan ürünü kullanımı, toplam göğüs tüpü drenajı veya taburcu olurken
1432 hematokrit değerlerinde fark olmamasıdır. Eichert ve ark. ise (243) elektif KABG ameliyatı geçiren 60
1433 hastayı prospektif olarak (yukarıda tanımlanan) üç kan kurtarma girişimine ayırmıştır. Bu üç grup
1434 arasında, ameliyattan sonra 12. saatte postoperatif hemoglobin seviyeleri, postoperatif göğüs
1435 drenajı, trombosit sayımları veya parsiyel tromboplastin sürelerinde anlamlı fark yoktur. Allojenik kan
1436 transfüzyon oranları bildirilmemiştir.

1437 İki çalışmada kan kaybı ve transfüzyon gereksinimlerini asgari seviyeye çekmek için santrifüjün
1438 ultrafiltrasyona göre KPB sonrası ECC kanını konsantre etmekteki etkinliği karşılaştırılmıştır. Boldt ve
1439 ark. (241) elektif KABG prosedürleri geçiren randomize edilmeyen 40 hasta üzerindeki çalışmalarında
1440 santrifüj ve ultrafiltrasyon grupları arasında kan kaybı veya allojenik kan transfüzyonu sıklığı
1441 bakımından anlamlı fark bulamamıştır. Samolyk ve ark. (244) 100 hastada santrifüj ve ultrafiltrasyonu
1442 karşılaştırmak üzere vaka eşleştirmeli bir kontrol çalışması kullanmıştır; gruplar arasında kan
1443 kullanımı veya postoperatif kanama bakımından fark gözlenmemiştir.

1444 Çok sayıda çalışmada işlem görmemiş KPB sonrası kanın doğrudan verilmesinin santrifüje kıyasla
1445 etkileri karşılaştırılmıştır. Kardiyak prosedürler geçiren elektif 40 hasta içeren prospektif randomize
1446 çalışmada Daane ve ark. (245) santrifüj grubunda transfüzyon gereksinimi ($2,4 \pm 1,3$ ünite eritrosit
1447 konsantresi) doğrudan infüzyon grubuna kıyasla ($3,2 \pm 1,1$ ünite; $p = 0,046$) transfüzyon
1448 gereksiniminin daha az olduğunu bulmuşlardır. Taze donmuş plazma ve trombosit uygulanması bu iki
1449 grup arasında anlamlı fark göstermemiştir. Walpoth ve ark. (246) elektif KABG prosedürleri geçiren 20
1450 hastayı rastgele olarak doğrudan infüzyon veya santrifüj uygulamasına atamıştır. İki grup arasında
1451 postoperatif 1. gün hemoglobin değerleri veya allojenik kan transfüzyon ihtiyaçları açısından anlamlı
1452 fark bulunmamıştır. Wiefferink ve ark. (247) 30 primer elektif KABG cerrahisi hastasını randomize
1453 ederek erken postoperatif periyotta doğrudan infüzyon grubunda santrifüj grubuna göre
1454 (intravasküler fibrin yıkımını arttırdığını akla getiren) yükselmiş D-dimer düzeyleri tespit etmiştir.
1455 Doğrudan infüzyon grubunda göğüs tüpü drenajı ve transfüzyon gereksinimleri de daha yüksek
1456 bulunmuştur. Bu çalışmada sadece santrifüj grubunda mediastinal kanın bir oto-transfüzyon sistemi
1457 yoluyla doğrudan infüzyonu şüphesiz transfüzyon gereksinimlerini etkilemiştir. Bu bulgular daha önce
1458 (KABG ve kapak prosedürleri dahil) kardiyopulmoner bypass geçiren hastalar arasında rezidüel KPB
1459 kanının santrifüj edilmesinin güvenlik ve etkinliğini inceleyen Moran ve arkadaşlarının (248)
1460 sonuçlarını destekler. Bu çalışmada randomize edilen 50 hastada santrifüj grubunda (1.642 ± 195 mL)
1461 doğrudan infüzyon grubuna kıyasla (2.175 ± 175 mL) anlamlı derecede daha düşük ($p < 0,05$) allojenik
1462 eritrosit maruziyeti bildirilmiştir.

1463

1464 KPB sonrası ECC kanı kurtarma konusu hakkındaki mevcut literatürde iki kısıtlamaya dikkat çekmek
1465 gerekir : (1) şu andaki literatürün çoğu elektif KABG hastalarına odaklanmaktadır ve (2) pek çok
1466 çalışmada örneklem büyüklüğü küçüktür. Mevcut literatürden bahsedilen KPB sonrası ECC kanı
1467 kurtarma teknikleri arasında kesin bir ayırım çıkmamaktadır. Bu yaklaşımlarla pompalı kurtarmanın
1468 etkinliğini açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Öte yandan ortak görüş,
1469 rezidüel kan kurtarma yapılmamasına karşılık pompalı kurtarma uygulamasını desteklemektedir.

1470

1471 **2.4.5. Minimal İnvaziv Prosedürler**

1472

1473

1474 **2. 4.5.1. Aortik endograftlar**

1475

1476 İnen aort patolojisinin giderilmesi amaçlı torasik endovasküler aort ameliyatı (TEVAR) uygulaması açık
1477 prosedürlere göre kanama ve kan transfüzyonunu azaltır ve seçilmiş hastalarda endikedir **(Kanıt**
1478 **düzeyi : IB).**

1479

1480 İnen aort patolojisinin giderilmesi amaçlı torasik endovasküler aort ameliyatı hakkında yayınlar 15 yılı
1481 aşkın bir süredir literatürde görülmektedir (249). O tarihten beri açık ameliyat ile TEVAR'ı karşılaştıran
1482 randomize kıyaslamalardan elde edilen kanıtlar olmaksızın cerrahlar TEVAR'ı benimsemiştir. Kısa süre
1483 önce TEVAR ile açık ameliyatı karşılaştıran randomize olmayan yayınları içeren iki meta-analiz
1484 literatürde görülmüştür (250, 251). Bu meta-analizlerden en yenisi, 5.000'in üzerinde hastayı
1485 kapsayan 45 randomize olmayan çalışmayı birleştirmektedir (250). Sonuçlar göstermektedir ki TEVAR,
1486 açık cerrahiyle karşılaştırıldığında erken ölüm, parapleji, böbrek yetmezliği, transfüzyonlar, kanama
1487 sebebiyle tekrar ameliyat, kardiyak komplikasyonlar, pnömoni ve hastanede yatış süresini azaltabilir.
1488 Sistemik olmayan kanıtlar bu faydanın Yehova Şahidi hastalara uzandığına işaret etmektedir [252,
1489 253]. Titizlik konusunda eksiği olan bu çalışmalar baz alındığında, TEVAR'ın erkenden benimsenmesi
1490 haklı görünmektedir.

1491 **2. 4.5.2. Pompasız prosedürler**

1492 Pompasız operatif koroner revaskülarizasyon (OPKAB), pompalı KABG ile acil korumanın olası
1493 olmadığı ve fayda zarar hesabında greft kapanmasında artmış bir riskin göz önünde bulundurulduğu
1494 bir durumda kan korunumu için makul bir yöntemdir **(Kanıt düzeyi: II A).**

1495 OPKAB geçiren hastalarda daha az sayıda kan kullanımı ve daha az sayıda postoperatif kanama
1496 oluşmuştur (7). Kan transfüzyonu ve ciddi postoperatif kanamanın, KPB kullanılan geleneksel
1497 KABG'ya kıyasla OPKAB ile tedavi edilenlerde daha nadir olduğunu ileri sürmektedir (248 –259). Bu
1498 bulgular başlangıçtaki OPKAB'ın bilhassa KPB kullanarak açık KABG haline dönüşmesinin olası
1499 görünmediği durumlarda, becerikli ellerde, bir kan korunumu girişimi olarak kullanılması tavsiyemizi
1500 desteklemektedir (251). Öte yandan bir dizi kanıt, OPKAB hastalarında greft patensinin azaldığını da
1501 göstermektedir (8, 258).

1502

1503 **2.4.6. Perfüzyon Girişimleri**

1504

1505 **2.4.6.1. Mikropleji**

1506

1507 Mikropleji tekniğinin rutin kullanımı, bilhassa konjestif kalp yetmezliği gibi aşırı sıvı yükünün risk
1508 oluşturacağı durumlarda kan korunumu programının bir parçası olarak verilen kristalloid kardioleji
1509 hacminin asgari seviyede tutulması amacıyla düşünülebilir. Ancak mikropleji, 4:1 geleneksel kan
1510 kardiolejsi ile kıyaslandığında eritrosit maruziyetini ciddi miktarda etkilememektedir **(Kanıt düzeyi:**
1511 **IIbB).**

1512

1513 Kan kardiolejsi, kardiyak cerrahi sırasında miyokard muhafazasının en yaygın şekli olup kristalloid
1514 bileşeni kardiyak arresti kolaylaştırır, miyokardın iskemi ve reperfüzyonda korunması sağlar (259).
1515 Mikropleji; KPB devresinden gelen kanın küçük miktarlarda konsantre kardioleji katkı maddeleri ile
1516 karıştırılmasını tanımlayan bir terimdir (260). Bu teknik küçük ve kesin miktarlarda konsantre
1517 kardioleji katkı maddeleri ileten hassas pompalara dayanmaktadır. Konsantre katkı maddeleri,
1518 teorik olarak sıvı aşırı yüklenmesini ve hemodilüsyonal anemiye asgaride düzeyde tutma avantajı
1519 sunar. Dört çalışma, mikroplejinin geleneksel 4:1 kan / kristalloid kardiolejsi sistemleri ile
1520 kıyaslandığında daha az hemodilüsyonla sonuçlandığını ortaya koymaktadır (261–264). Bu çalışmalar,
1521 mikropleji grupları ile karşılaştırıldığında 4:1 kan kardioleji gruplarında iletilen kardioleji hacminde
1522 11 kat ila 27 kat artış, fakat benzer allojenik kan ürünü kullanımı göstermiştir. Söz konusu çalışmaların
1523 her birinde, istenmeyen sekeller bakımından düşük olay oranları ve küçük örneklem sayılarından
1524 ötürü olası bir hata riski mevcut olmasına rağmen klinik sonuçlar, gruplar arasında istatistiksel olarak
1525 farklı değildir.

1526

1527 Kan kardiolejsinin kristalloid bileşeninin asgari düzeyde tutulması öngörüselle olarak hemodilüsyonal
1528 aneminin ve olası müteakip eritrosit transfüzyonunun azaltılması bakımından avantajlıdır. Literatür,
1529 hastaya verilen kardioleji hacmine odaklanırken kan korunumuna odaklanmaz. Mikroplejinin
1530 transfüzyon oranları ve kan korunumu üzerinde takdir edilebilir bir etkiye sahip olup olmadığını
1531 değerlendirmek için daha fazla veri gerekmektedir, ancak mikropleji kullanımı çok yöntemli bir kan
1532 idaresi programının bir parçası olarak düşünülebilir.

1533

1534

1535 **2. 4.6.2. ECMO ve kısa süreli ventriküler destekte kan korunumu**

1536

1537 Heparine bağlı trombositopenisi olan vücut dışı membran oksijenizasyonu (ECMO) hastaları
1538 danaparoid veya doğrudan trombin inhibitörleri (örn. lepirudin, bivalirudin veya argatroban) gibi
1539 alternatif, heparin harici antikoagülan tedavisi görmelidir **(Kanıt düzeyi: IC).**

1540

1541 ECMO hastalarında hemorajik komplikasyonların insidansını azaltmak için antifibrinolitik ajanlarla
1542 (epsilon aminokaproik asit, traneksamik asit) tedavi uygundur **(Kanıt düzeyi : IIB)**.

1543

1544 ECMO hastalarında hayatı tehdit edici kanamaların tedavisi amacıyla rekombinan aktive edilmiş
1545 faktör VII kullanılması faydalı olabilir. Bu ajanın muhtemel faydası ağır akut trombotik
1546 komplikasyonlar bildiren çok sayıda makale ile tartışmalıdır **(Kanıt düzeyi : II C)**.

1547

1548 Son yıllarda kardiyak ameliyat ihtiyacı olan hastalar, daha fazla eşlik eden hastalığa ve daha az işlevsel
1549 rezerve sahip durumdadır. Kardiyak ameliyata alınan hastaların duyarlılığının artmış olması, uzun
1550 süreli dolaşım desteğinin daha sık kullanılması neticesini doğurur. Vücut dışı membran
1551 oksijenizasyonu ve kısa süreli ventriküler destek cihazları çoğunlukla aşırı kanama ve kan
1552 transfüzyonuna dönüşen ciddi ek klinik sekellere neden olabilir (265, 266). Eritrosit hemolizi bu
1553 cihazlarla desteklenen hastalarda özel bir öneme sahiptir (267).

1554

1555 Vücut dışı membran oksijenizasyonu kardiyopulmoner yetmezlik sebebiyle geleneksel tedavinin
1556 başarısız olduğu kritik düzeyde yetişkin, pediatrik ve yeni doğan hastalarda geçici (günlük veya
1557 haftalık) solunum (venovenöz) veya kardiorespiratuvar (venoarterial) destek sağlamak amacıyla
1558 kullanılır. Venovenöz ECMO en sık ARDS, konjenital diyafram hernisi ve mekonyum aspirasyonu gibi
1559 pulmoner hastalıklar için kullanılırken venoarterial ECMO geri döndürülebilir kardiojenik şok veya
1560 daha kalıcı ventriküler yardım cihazı takılmasında ya da kalp naklinde bir köprü olarak endikedir.
1561 Vücut Dışı Yaşam Destek Kuruluşu ECMO pratiği için kılavuz geliştirmiştir (268).

1562 ECMO'da trombotik ve kanama komplikasyonları yaygındır. Erişkin 297 ECMO hastasını inceleyen bir
1563 derlemede, %11 kafa içi enfarktı veya hemorajiyle ilişkili ciddi nörolojik olaylar ve %19 ECMO
1564 devresinde pıhtı yaşamıştır. Diğer komplikasyonlar arasında kardiyak tamponad (%10) ve kanül
1565 yerleştirilen bölgelerden (%21), cerrahi insizyonlardan (%24) ve sindirim kanalından (%4) gelen ciddi
1566 kanama yer alır (269). Başka raporlar, kafa içi kanamanın, böbrek işlev bozukluğu veya
1567 trombositopenisi olan ECMO hastalarında bilhassa daha yaygın olduğuna işaret etmektedir (270).
1568 Makalelerde trombosit işlev bozukluğu ve tüketime veya hemodilüsyon sebebiyle faktör düzeylerinde
1569 oluşan azalmaya bağlı koagülopati bildirilmektedir (271, 272). Kanama riskini asgari düzeyde
1570 tutarken ECMO devresinde trombozu engelleyecek yeterli antikoagülasyonu belirlemek güçtür.
1571 Ancak, antikoagülasyon tedavisinde yol gösterecek çok az objektif veri bulunmaktadır.

1572

1573 ECMO kılavuzu, 160 - 240 saniye arasında bir hedef aktive edilmiş pıhtılaşma test süresi elde edecek
1574 şekilde heparin antikoagülasyonunu savunur (106, 268, 273, 274). Ancak son çalışmalar, aktive
1575 edilmiş pıhtılaşma süresinin, heparin etkisinin güvenilir bir göstergesi olup olmadığını sorgulamakta
1576 (275) ve artan heparin dozajı ile iyileşen sağ kalımı korele etmektedir (276). Modifiye heparin

1577 protokolleri kullanan randomize olmayan, gözlemsel ECMO çalışmaları, trombohemorajik
1578 komplikasyonların azaldığını bildirmektedir (277, 278). Benzer şekilde heparin uygulaması olan veya
1579 olmayan heparin kaplamalı ECMO sistemlerini değerlendiren çok sayıda küçük, randomize olmayan
1580 çalışma kan kaybının azalmasına karşın aynı zamanda trombotik komplikasyonların arttığını
1581 belirtmektedir. (279–281). ECMO kılavuzunda önerilen diğer değişiklikler, alternatif heparin izlem
1582 testlerini içerir (örn. aktive edilmiş parsiyel tromboplastin süresi, anti-Xa, tromboelastografi,
1583 heparin/protamin titrasyonu ve doğrudan heparin seviyesi ölçümleri) (276).

1584

1585 ECMO süresinin uzaması veya heparin antikoagülasyonu kullanılan ventriküler destek, heparine bağlı
1586 trombositopeniye yol açabilir. Bu durumda danaparoid içeren antikoagülasyon rejimleri (288) ve
1587 lepirudin, bivalirudin veya argatroban (282–284) gibi doğrudan trombin inhibitörleri yararlı
1588 alternatiflerdir.

1589

1590 Bazı çalışmalar ECMO hastalarında kanama komplikasyonları ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak
1591 için antifibrinolitik ajanların kullanılmasını savunur. Bir çalışma aprotininin ECMO hastalarında olası
1592 bir kan tasarrufu sağlayıcı etkisini bildirmektedir, ancak bunun yukarıdaki fayda/zarar analizi göz
1593 önünde bulundurulduğunda faydalı olması olası görünmemektedir (285). Epsilon aminokaproik veya
1594 traneksamik asit tedavisinin kardiyotomi sonrası ECMO hastalarında kullanılması hakkında
1595 retrospektif değerlendirmeler kanama komplikasyonlarının azaldığını ileri sürmektedir (286–288).

1596

1597 ECMO hastalarında; trombosit sayısının 80.000 - 100.000/ μ L'den yüksek, AT düzeyinin normal
1598 sınırlarda (kontrolün %80 ila %120'si kadar) ve fibrinojen seviyelerinin 250- 300 mg/dL arasında
1599 tutulmasını önerir (268, 273, 274). Şunu belirtmek gerekir ki; ECMO'nun koagülasyon, fibrinoliz ve
1600 trombosit işlevi üzerindeki genel etkileri iyi belgelendirilmiş olsa da (272), yeni doğanlarla yapılan
1601 çalışmalar trombosit sayısı ve işlevine odaklanır. Hedef trombosit seviyesini elde etmek için gereken
1602 transfüzyon ihtiyacı mekonyum aspirasyonu veya sepsis görülen ve venovenöz ECMO tedavisi
1603 uygulananlara kıyasla venoarterial tedavi altındaki yenidoğanlarda daha yüksektir (291). Bazı
1604 çalışmalar standart talimatlardakinden daha yüksek hedef trombosit sayılarını savunur (292). Ancak
1605 bu durumun aşırı trombosit transfüzyonuyla sonuçlanabileceği endişesi bulunmaktadır (293).

1606 Kanama, ECMO hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Kanamanın olası sebepleri arasında,
1607 aşırı antikoagülasyon ve/veya trombosit sayısı ve işlevinin azalması yer alır. Trakeal aspirasyon veya
1608 nazogastrik tüp yerleştirilmesi gibi minimal girişimler veya küçük cerrahi girişimlerden sonra ciddi
1609 kanamalar meydana gelir (294). ECMO'da refrakter kanama tanımlayan bazı makalelerde r-FVIIa
1610 tedavisinden fayda sağlanmıştır (295–297). Maalesef diğer raporların bu ajanla ağır akut trombotik
1611 komplikasyonlar tanımlaması bu tedavinin en son çare olarak düşünülmesi gerektiğine işaret eder
1612 (298, 299).

1613 **2. 4.6.3. Mini devreler ve vakum yardımcı venöz drenaj**

1614

1615 Mini devreler (minimize KPB devresinde ilk alıştırma [priming] hacmi azaltılmış) hemodilüsyonu
1616 azaltır ve kan korunumu için özellikle de hemodilüsyonun istenmeyen etkileri bakımından yüksek risk
1617 altında olan hastalarda (rn. pediatrik hastalar) endikedir **(Kanıt düzeyi: IA)**.

1618

1619 Mini devrelerle birlikte vakum yardımcı venöz drenaj, kan korunumu programının bir parçası olarak
1620 kanamayı ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak amacıyla faydalı olabilir **(Kanıt düzeyi: II C)**.

1621

1622 Çok sayıda kanıt, preoperatif anemi veya vücut ağırlığının düşük olmasının postoperatif kan
1623 transfüzyonu için risk teşkil ettiğini ileri sürer (11) ancak (anemi veya vücut ağırlığının düşük olması
1624 sebebiyle) eritrosit kitlesinin azalmış olduğu bu hastalarda geleneksel KPB kan transfüzyonu ihtiyaını
1625 arttıran hemodilüsyona neden olmaktadır (300). KPB devresinde priming hacminin azalması (mini
1626 devreler) cerrahlar için birçok nedenle ilgi çekicidir. Bu nedenlerden en önde olanı daha az
1627 hemodilüsyon ve kan kullanımı olasılığıdır. Mini devreler bilhassa pediatrik kardiyak cerrahların
1628 ilgisini çekmiştir zira geleneksel KPB devrelerindeki hemodilüsyonun etkileri en çok küçük hastalarda
1629 izlenir. Mini devrelerin kullanımı yaygın değıldir bu kısmen çoğu mini devrenin perfüzyon
1630 yapılandırmalarının kapalı venöz rezervuar gerektirmesinden ötürüdür (301). Kapalı venöz sisteme
1631 hava girmesi, KPB devresinde bir “hava kilidi” riski oluştururken bir venöz rezervuar olmaması,
1632 operasyon yerinden kontrolsüz kanama sonucu aşırı kan kaybı riskini doğurmaktadır.

1633 On dört randomize çalışmanın dokuzu (302-320) ve iyi yapılandırılmış bir meta-analiz (321)
1634 transfüzyon ve postoperatif kanamanın azalmasıyla mini devrelerden fayda sağlandığını ileri sürer.
1635 Mini devrelerin geleneksel KPB devrelerine kıyasla enflamasyon belirteçlerini sınırlandırdığına dair
1636 neredeyse genel bir fikir birliği vardır (305, 306, 322). Eldeki kanıtların özü, mini devrelerin kardiyak
1637 prosedürlerden sonra hemodilüsyon ve kan kullanımını sınırlandıran değıerli bir alternatif
1638 oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

1639

1640 Vücut dışı dolaşım için mini devrelere başvurulan pek çok yayında, vakum yardımcı venöz drenaj
1641 kullanılmıştır (VAVD). Yer ekimli venöz drenaj yapılan KPB devreleriyle karşılaştırıldığında VAVD, mini
1642 devrelerle birlikte hemostazı arttırılabilir, göğüs tüpü drenaj gereksinimini ve kan transfüzyonunu
1643 azaltılabilir (323 –326). Hava mikroembolilerinin çoğunun kökeni KPB devresinin venöz hattıdır (327).
1644 Hepsinde olmamakla birlikte (331) pek çok çalışmada (328–330), VAVD’ın havayı sürüklediğini ve
1645 yerçekimli venöz drenaja kıyasla artmış sistemik mikroemboliye yol açtığı ileri sürülmektedir (328–
1646 334). Mikroembolinin etkisi, operasyon bölgesine karbondioksit basılması ve perfüzyon
1647 parametrelerinin ayarlanması suretiyle asgari düzeyde tutulabilir (329, 332, 334, 335). VAVD, KPB
1648 devresi içinde hemolize yol açabilir (336) veya açmayabilir (337, 338). VAVD’nin olası kısıtlamaları
1649 dikkate alındığında bu teknolojinin kullanılması dikkat ve perfüzyon tekniklerinin ayarlanmasını
1650 gerektirir (329, 332, 335) ancak özellikle pediatrik hastalarda yarar sağlayabilir (325).

1651

1652 **2. 4.6.4. Biyo-uyumlu KPB devreleri**

1653 Biyo-uyumlu KPB devrelerinin kullanılması, kan korunumu programının bir parçası olarak
1654 düşünülebilir **(Kanıt düzeyi: II A)**.

1655

1656 KPB devreleri için biyo-uyumlu yüzeyler ticari satışa sunulmuştur. İki yüzün üstünde makale, bu
1657 devrelerin olası yararını ele almaktadır. Güncel bir meta-analiz, söz konusu biyo-uyumlu yüzeylerle
1658 ilişkili kanama sonuçlarını incelemiştir (339). Ranucci ve ark. (339) bu devrelerle tedavi edilmiş
1659 hastaları sorgulayan 128 yayınlık bir kohort'dan elde ettikleri bilgiler ile bu meta-analizi
1660 oluşturmuşlardır. Bu 128 makale arasında 4000'den fazla hastanın yer aldığı 36 adet randomize klinik
1661 çalışma bulunmaktadır. Başlangıçtaki analizlerde yazarlar biyo-uyumlu devrelerle tedavi edilen
1662 hastalarda daha az kanama ve kan transfüzyonu gereksinimi tespit etmiştir. Öte yandan en yüksek
1663 kalitede 20 randomize klinik çalışmadan oluşan bir alt grupta kan korunumu ile alakalı faydalar
1664 ortadan kaybolmuştur. Başarıyla yapılan bu meta-analizin yazarları, kan korunumunun diğer ölçütleri
1665 olmadan biyo-uyumlu yüzeyler kullanılmasının sınırlı klinik fayda ile sonuçlandığını ileri sürmektedir
1666 (339). Kapalı KPB devreleri, kardiyotomi aspirasyonunun ayrılması, priming hacminin düşürülmesi için
1667 mini devreler ile beraber çok paydaşlı bir programın parçası olarak biyo-uyumlu KPB devreler
1668 kullanılması, kan korunumu için faydalı olabilir.

1669

1670 2. 4.6.5. Ultrafiltrasyon

1671 Modifiye ultrafiltrasyon kullanılması KPB kullanılan yetişkin ve pediatrik kardiyak ameliyatlarda kan
1672 korunumu ve postoperatif kan kaybını azaltmak için endikedir **(Kanıt düzeyi: IA)**.

1673

1674 Yetişkin kardiyak ameliyatlarında kan korunumu ve postoperatif kan kaybının azaltılması amacıyla
1675 geleneksel veya sıfır dengeli ultrafiltrasyon kullanılmasının faydası gösterilememiştir **(Kanıt düzeyi: II A)**.

1677 Ultrafiltrasyon, KPB'a sekonder gelişen hemodilüsyonun sınırlandırılması için bir seçenektir.
1678 Ultrafiltrasyon cihazları bu amaçla mevcut KPB devrelerine paralel olarak entegre edilebilir.
1679 Ultrafiltrasyon, KPB devresinden gelen su ve düşük moleküler ağırlıklı maddeleri filtre ederek hastaya
1680 geri verilebilecek proteinden zengin, konsantre tam kan üretir. Kardiyak cerrahide üç çeşit
1681 ultrafiltrasyon kullanılır: (1) KPB esnasında çalıştırılan ancak sonrasında çalıştırılmayan geleneksel
1682 ultrafiltrasyon; (2) modifiye ultrafiltrasyon (MUF) mevcut kanül kullanılarak KPB tamamlandıktan
1683 sonra çalıştırılır ve (3) sıfır dengeli ultrafiltrasyon (ZBUF) geleneksel ultrafiltrasyona benzer fakat
1684 kaybolan hacim kristalloid çözeltisi ile replase edilir. On randomize çalışma ve bir meta-analizi de
1685 içeren çok sayıda araştırma (340), bu yöntemlerin KPB esnasında ve sonrasında kullanılmasına
1686 odaklanmıştır.

1687 **2.4.6.5.1. Geleneksel Ultrafiltrasyon.** Geleneksel ultrafiltrasyon, KPB sırasında kullanılan bir
1688 ultrafiltrasyon yöntemidir. Bir meta-analiz (340), dört randomize çalışma (341 –344) ve iki kohort
1689 çalışması (345, 346) KPB kullanılan kardiyak prosedürler geçiren hastalarda geleneksel ultrafiltrasyon
1690 kullanımını üzerinedir. Boodhwani'nin (340) meta-analizinde kapsanan beş çalışmanın alt grup

1691 analizi, sadece geleneksel ultrafiltrasyon ile eritrosit kullanımı veya kan kaybı bakımından hiçbir
1692 avantaj gösterememiştir (342 –346).

1693 **2.4.6.5.2.Modifiye Ultrafiltrasyon.** Modifiye ultrafiltrasyon; KPB durduktan sonra kullanılan bir
1694 ultrafiltrasyon yöntemidir. Boodhwani'nin (340), 1.000'den fazla hasta içeren meta-analizin alt grup
1695 analizi MUF'ta anlamlı derecede azalmış kanama ve kan bileşeni kullanımı bulmuştur. KABG veya
1696 kapak cerrahisi geçiren 100 hastayı randomize eden Zahoor ve meslektaşlarının (347), güncel bir
1697 çalışmada MUF ile tedavi edilen grupta 24 saatteki kan kaybında anlamlı bir düşüş ($p < 0,001$) ve
1698 daha az eritrosit konsantrisi ($p < 0,001$), TDP ($p=0,0012$) ve trombosit ($p < 0,001$) transfüzyonu
1699 gereksinimi tespit edilmiştir. Luciani ve meslektaşları (355), her türde kardiyak cerrahi geçiren 573
1700 hastadan oluşan randomize bir grupta, MUF yapılanlarda, ultrafiltrasyon yapılmayan kontrol
1701 hastalarına göre anlamlı azalmış transfüzyon bulgusuna ulaşmışlardır . Bahsedilen sonuçlar,
1702 hemodilüsyonu azaltmak ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak açısından MUF'tan fayda
1703 sağlanıldığını düşündürmektedir.

1704 **2.4.6.5.3.Sıfır Dengeli Ultrafiltrasyon.** ZBUF'de KPB esnasında ultrafiltrasyon sıvısı eşit hacimde
1705 dengelenmiş elektrolit çözeltisi ile karşılanır. Hastalar sıvının uzaklaştırılmasının bir sonucu olarak
1706 değil aracı maddelerin ve sistemik enflamatuar yanıt sendromu ürünlerinin uzaklaştırılması yoluyla
1707 ZBUF'tan fayda görebilir (349). Erişkin kardiyak prosedürlerde ZBUF'u inceleyen randomize kontrollü
1708 çalışmalar, ZBUF uygulanmasıyla kan kaybı veya transfüzyonda bir azalma göstermemiştir (350, 351).

1709

1710 **2.4.7. Topikal Hemostatik Ajanlar**

1711

1712 **2.4.7.1. Anastomoz kapanma veya baskı sağlayan hemostatik ajanlar**

1713 Lokalize kompresyon uygulayan veya yara kapanması sağlayan topikal hemostatik ajanlar, çok çeşitli
1714 kan idaresi programının bir parçası olarak anastomoz bölgelerinde lokal hemostazı sağlamak amacıyla
1715 düşünülebilir (**Kanıt düzeyi : II C**).

1716

1717 Son yıllarda kardiyak prosedürlerin karmaşıklığının artması, greft-damar veya greft-kardiyak
1718 anastomozlarından kaynaklanan kanamayı azaltmak veya önlemek amacıyla çok sayıda topikal
1719 hemostatik ajanın piyasaya sürülmesine yol açmıştır. Anastomotik bölgelerde iki türde topikal
1720 hemostatik ajan kullanılır: (1) baskı hemostatik ajanları ve (2) anastomotik yapıştırıcılar.

1721

1722 Baskı hemostatik ajanları, anastomotik bölge hemostazı için en sık kullanılan yardımcılarıdır. Bu
1723 ajanlar pıhtı oluşumu için bir iskelet sağlar. Pıhtı oluşumu ile ilişkili genişlemenin bir sonucu olarak
1724 yarada baskı sağlarlar. En yaygın kullanılan iki ajan oksitlenmiş rejenere selüloz ve mikrofibriller
1725 kollajendir. Sürgeci veya Oxycel marka isimleri ile bilinen oksitlenmiş rejenere selüloz, örülmüş elyaf
1726 yapraklar halinde bulunan biyo-emilebilir bir gazlı bezdir. Oksitlenmiş selülozun pıhtılaşmayı nasıl

1727 hızlandırdığı tam anlaşılamamıştır ancak normal fizyolojik pıhtılaşma mekanizmasında bir
1728 değişikliktense fiziksel bir etki gibi görünmektedir. Bu ajan yarada bırakılabilir ve 6 ila 8 hafta içinde
1729 bütünüyle emilecektir. Oksitlenmiş rejenere selüloz, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı
1730 aktiviteyi de içeren geniş spektrumlu antimikrobiyal bakteriostatiktir (352). Bu ajanların suture
1731 hattındaki kanamada etkili olduğu randomize olmayan çalışmalarda kanıtlanmış ve kullanımlarını
1732 destekleyen çok fazla kanıt olmaksızın geniş yaygınlıkta kabul görmüştür. Normal bir pıhtılaşma
1733 sistemine dayanırlar ve koagülopatisi olan hastalarda daha az etkilidirler.

1734

1735 Mikro fibriller kollajen (Avitene, Colgel veya Helitene) anastomotik kanama bölgelerine yapışan,
1736 trombosit aktivasyonu ve aglütinasyonunu başlatarak bir ölçüde hemostatik etki sağlayan suda
1737 çözülmeyen bir sığır kollajen tuzudur. Tek bir randomize olmayan çalışma, mikro fibriller kollajenin,
1738 oksitlenmiş rejenere sellülozla kıyaslandığında postoperatif göğüs tüpü drenajını azalttığını ortaya
1739 koymaktadır (353). Bu bileşenlerin bilinen bakteriostatik nitelikleri yoktur. Mikro fibriller kollojen
1740 içeren kan, pompa aspirasyonu veya kan kurtarma cihazları vasıtasıyla dolaşıma geri verilirse, son
1741 organ hasarına yol açabilir (354).

1742 Satışa sunulmuş olan anastomotik yapıştırıcıların çok sayıda çeşidi bulunmaktadır. Yapıştırıcılar, lokal
1743 kanamayı engellemek amacıyla anastomotik bölgelerde hava geçirmeyen bir kaplama oluşturmayı
1744 hedeflemektedir ve pek çoğu anastomotik bölgeyi kapatmak amacıyla bir pıhtı oluşturmak üzere
1745 fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlamak için bir tür trombin kullanır. Geçmişte sığır plazması en sık
1746 kullanılan trombin kaynağı olarak rol oynuyordu. Saflaştırılmış sığır trombinini (Trombin JMI) insanlara
1747 zerk edildiğinde tıpkı herhangi bir yabancı proteinin yapacağı kadar antikor üretimine neden olur
1748 (355). 2008 yılında FDA rekombinan insan trombinini (Recothrom) onaylamıştır. Bu bileşik sığır ürünü
1749 ile karşılaştırıldığında daha az antikor oluşturma sebebiyle sığır trombinine göre ek bir olası
1750 güvenilirlik sağlar (355, 356). Tek bir randomize çalışma Recothrom'ın sığır trombinini ile
1751 kıyaslandığında eşdeğer hemostatik etkinliğe ancak anlamlı derecede daha az antikor oluşturma
1752 özelliğine sahip olduğunu göstermiştir (356).

1753 Anastomotik yapıştırıcılardan biri de sığırdan elde edilen jelatin ve insandan elde edilen trombinin bir
1754 birleşimidir. FloSeal adıyla bilinir ve kan proteinleri temas ettiğinde jelatin tabanlı matriks genişlerken
1755 kanama bölgelerini kapatmak için basınç oluşturur. Ayrıca yüksek trombin seviyeleri pıhtılaşmayı
1756 hızlandırır. Bu ürünün içindeki trombin, enfeksiyon riskini bütünüyle yok etmekte etkili olmamakla
1757 birlikte viral yükü azaltmak amacıyla insan trombinini ısıtılarak üretilmiştir. İki randomize çalışma,
1758 FloSeal'in kanamayı kontrol etmenin güç olduğu hastalarda, aktif kanama bölgelerinde uygulandığı
1759 zaman sadece baskıyla karşılaştırıldığında anastomotik hemostazı geliştirdiğini ve kan transfüzyonunu
1760 azalttığını ortaya koymuştur (357, 358). Bu çalışmalardan birisinde; önemli sayıdaki hastanın hem
1761 sığır trombinini hem de diğer sığır pıhtılaşma faktörlerine karşı antikor geliştirmesi, gecikmiş
1762 koagülopati ve tekrarlayan maruziyette olası güvenilirlik riski endişeleri ortaya konmuştur (357).

1763

1764 Costasis ticari adıyla satışa sunulan bir diğer topikal yapıştırıcı ameliyat zamanında elde edilen otolog
1765 plazma ile karıştırılan sığır mikro fibriller kollajeni ve sığır trombininin bir birleşimidir. Oluşan bu
1766 karışım, kanama bölgesinin üzerine bir sprey ile püskürtülür. Randomize kontrollü bir çalışma, çok

1767 sayıda cerrahi endikasyonda Costasis'in tek başına mikrofibriller kollajene üstün olduğunu ortaya
1768 koymaktadır (359).

1769

1770 Fibrinojen içeren doku yapıştırıcıları, anastomotik bölgelerde hemostaz için kullanılır. Bu bileşikler çok
1771 çeşitli ticari isimlere sahiptir (Tisseel, Beriplast Hemaseel, Crosseal) ve topluca fibrin yapıştırıcı olarak
1772 bilinirler. İki ayrı bileşenden oluşmaktadırlar: dondurularak kurutulmuş pıhtılaşma proteinleri
1773 (özellikle fibrinojen) ve dondurularak kurutulmuş trombin; bunlar pıhtı oluşturmak üzere birleşirler.
1774 Fibrin yapıştırıcılar hakkında, kan transfüzyonu ihtiyacının azalmasını ele almayan çeşitli hedeflere
1775 sahip, randomize olmayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunlarda hedefe yönelik olumlu
1776 sonuçlar elde edilmiştir. Koagülopatisi olan pediatrik hastalarda gerçekleştirilen tek bir randomize
1777 kontrollü çalışma lokal hemostaz için fibrin yapıştırıcı kullanıldığında kan bileşeni kullanımında ve
1778 ameliyathanedeki sürede belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (360). Tisseel ve Beriplast sığır
1779 aprotinini içerirken Crosseal'in traneksamik asit ihtiva etmesi dikkat çekicidir. Bu antifibrinolitik
1780 ajanlar, plazmin üretimini sınırlandırarak yapay pıhtının yıkımını yavaşlatır. Aprotinin nadir
1781 durumlarda anafilaktik tepkilere yol açabilen bir sığır proteindir. Aprotinin ABD'de intravenöz yolla
1782 kullanılabilir değildir ancak bahsedilen topikal ürünlerdeki kullanımı engellenmemiştir.

1783

1784 Sentetik polimerler, topikal yapıştırıcı olarak kullanılır. Omnex adıyla bilinen bir birleşik, iki
1785 siyanoakrilat monomeri birleştirilerek sentezlenen bir polimerdir. Hastanın pıhtılaşma süreçlerinden
1786 bağımsız olarak kanama bölgesinin üzerinde bir film oluşturur. Bütünüyle biyolojik olarak yıkılabilir.
1787 Yüz elli bir hastada arteriovenöz graftlarında ve femoral bypass graftlarında vasküler
1788 anastomozlardaki hemostazı ölçen randomize kontrollü bir çalışma, oksitlenmiş selüloza kıyasla bu
1789 bileşikle daha az kanama oluştuğunu göstermiştir (361).

1790 Sentetik polietilen glikol polimerleri (CoSeal ve DuraSeal) lokal proteinlerle çapraz bağlar kurarak
1791 yapıştırıcı özelliği olan koheziv bir matriks oluşturur, bu da vasküler anastomozlara yapışıp olası
1792 kanama bölgelerini kapatır. Ticari satışı olan bu sentetik polimerlerle yapılan randomize çalışmalar,
1793 vasküler graftlarda trombin/gelfoam (jelköpük) preparatlarına kıyasla anlamlı derecede hızlı kapanma
1794 olduğunu göstermiştir (362). Bu ürünler aktif kanama olan yüzeylerde sınırlı etkinliğe sahiptir ve
1795 kullanımları vasküler graftlarda anastomotik oluşumdan sonraki ancak kan akışının yeniden
1796 başlatılmasından önceki süre ile sınırlıdır.

1797

1798 Sığır albümini ve glutaraldehidten oluşan bir yapıştırıcı kullanıma sunulmuştur. Bu bileşik, BioGlue
1799 olarak bilinir ve ikili bir şırınga sisteminden oluşur. Bu sistem iki bileşeni ayrı tutarak aplikatörün
1800 ucunda birbiriyle karıştırır. Oluşan karışım kullanılacak bölgenin üstüne yerleştirilir ve vücudun
1801 pıhtılaşma mekanizmasından bağımsız olarak bir kapanma sağlanır. Bu türdeki yapıştırıcılar, greft
1802 matriksinde bulunan ikincil boşluklarla kovalent bir bağ oluşturarak sentetik graftlara da yapışır.
1803 BioGlue ile anastomotik kanamada standart basınç kontrolünü kıyaslayan randomize kontrollü
1804 bir çalışma, BioGlue grubunda üstün hemostaz gösterilmekle birlikte kan transfüzyonu ihtiyacının
1805 azalması veya göğüs tüpünden kanamanın durması yönünde bir kanıt gösterilememiştir (363). Anılan
1806 bileşiğin kullanılmasındaki ciddi dezavantaj; glutaraldehit toksisitesidir öyle ki sinir harabiyeti,

1807 vasküler gelişme hasarı ve polimerlerin greft malzemeleri boyunca emboli gelişmesi ve tüm bunların
1808 sonucu organda hasar bildirilmiştir (364–366). BioGlue bilhassa büyümekte olan dokularda
1809 kontrendikedir bu da pediatrik prosedürlerde kullanımını kısıtlar. Kullanılmasından yıllar sonra ortaya
1810 çıkan doku hasarına ilişkin sistematik olmayan yayınlar bulunmaktadır (367, 368).

1811

1812 İki yeni topikal yapıştırıcı (Arista, HemoStase), FDA tarafından insandaki kardiyak prosedürlerde çok
1813 da fazla doğrudan kanıt olmaksızın kullanım için onaylanmıştır. Çok geniş bir yüzey alanına sahip
1814 bitkisel bileşiklerdir. Toz olarak uygulanırlar ve temas yüzeyinde serum proteinleri, trombositler ve
1815 diğer kan öğelerini konsantre ederek kanı hızla dehidre edecek şekilde tasarlanmışlardır. Bu bileşikler
1816 kanama yüzeyine uygulanır ve yara bölgesinden 24 ila 48 saat içinde tamamen emilir.

1817

1818 Kitin, pek çok canlı organizma tarafından, yumuşak gövdelerinin etrafında sert bir kristal dış iskelet
1819 oluşturmak amacıyla kullanılan ve doğal olarak bulunan bir polisakkarit polimerdir. Kitin
1820 preparatları (CeloX, HemCon, Chitoseal), kitin ve eritrositlerin hücre zarları arasında gerçekleşen bir
1821 reaksiyon yoluyla defibrine veya heparinize edilmiş kanda pıhtı oluştururlar. Buna ek olarak Kitin yara
1822 iyileşmesini teşvik eden lokal büyüme faktörlerinin salınmasına da neden olur (369). Bu topikal ajan,
1823 travmatik yaralarda hemostatik pansuman olarak da kullanılır (370). Yayınlanmış tek insan olgu
1824 sunumu CeloX'un kardiyak prosedürde topikal bir hemostatik ajan olarak etkili olduğunu gösteren
1825 yayındır (371).

1826

1827 Kardiyak prosedürlerde uzun yıllardır kullanılıyor olmasına rağmen hiçbir topikal preparat kontrol
1828 edilmesi güç lokal kanamalarda tercih edilen ajan olarak öne çıkmamaktadır. Yeni ajanlar özellikle de
1829 mikro-gözenekli polisakkarit hemosferler ve kitin esaslı bileşikler için randomize kontrollü çalışmalara
1830 bariz ihtiyaç duyulmaktadır.

1831

1832

1833 2.4.7.2. Topikal antifibrinolitik çözeltiler

1834 KPB sonrasında cerrahi yaranın üzerine dökülen antifibrinolitik ajanlar, KPB kullanılan kardiyak
1835 ameliyatlardan sonra göğüs tüpü drenajını ve transfüzyon gereksinimlerini sınırlandırmak için
1836 kullanılabilir(Kanıt düzeyi: IIB).

1837

1838 KPB kullanılan kardiyak prosedürler esnasında cerrahi yarada temel olarak doku faktörü(TF)
1839 aktivasyonu yoluyla trombin üretilir (372, 373). Hücreye bağlı haldeki TF, cerrahi yara içindeki
1840 hücreler tarafından hazırlanır ve başka pıhtılaşma faktörlerini (örn. faktör IX ve X) aktive eden bir
1841 kompleks oluşturmak üzere faktör VII ile birleşip nihayetinde masif dozlarda heparine ve çok sayıda
1842 vücut dışı devrenin yapay yüzeylerini “etkisizleştirme” girişimlerine rağmen trombin üretir (9, 374,

1843 375-377). Trombin fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Bu süreç, normalde antitrombinin
1844 varlığıyla sınırlıdır. Yara içinde trombin üretimi, plasminojen aktivatörü üretmek üzere yaranın olduğu
1845 yerlerdeki küçük damarların endotel hücrelerini uyarır (376, 377). KPB sırasında devam eden trombin
1846 üretimi ve fibrinoliz değişik seviyelerde tüketim koagülopatisine yol açar. Yaranın kendisi de kapsamlı
1847 bir fibrinoliz bölgesidir (378). Yüksek konsantrasyonlarda fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleri,
1848 mediastinal kanda da mevcuttur (379). Tüm bu mekanizmalar, perioperatif koagülopatiyeye katkıda
1849 cerrahi yaranın önemini vurgular ve kanamanın sınırlandırılmasının KPB esnasında ve KPB'dan kısa
1850 süre sonra cerrahi yaradan başlaması gerektiğini akla getirir.

1851

1852 İki randomize çalışma ve bir meta-analiz düşük riskli kardiyak ameliyatlarda KPB sonrası yaraya zerk
1853 edilen topikal antifibrinolitik ajanların etkinliğini incelemiştir (380–382). 1993 yılında Tatar ve ark.
1854 (380) KPB uygulanan KABG cerrahisi geçiren 50 hastada topikal aprotininin etkinliğini çalışmıştır.
1855 Araştırmacılar, hastaları rastgele olarak kapatmadan hemen önce cerrahi yaranın üstüne dökülen
1856 serum fizyolojik veya 100 mL serum fizyolojik içinde 1 milyon KIU aprotinin alacak şekilde ayırmıştır.
1857 Kontrol grubunda ilk 24 saatlik periyotta göğüs drenajı 650 ± 225 mL iken aprotinin grubunda $420 \pm$
1858 150 mL olmuştur ($p < 0,05$). De Bonis ve arkadaşları (381) primer koroner arterial bypass geçiren
1859 hastalarda kapatma sırasında dökülen 1 gram traneksamik asitin faydasının benzer olduğunu
1860 bulmuştur. İlginçtir ki; KPB bittikten 2 saat sonra dolaşımda hiç traneksamik asit tespit edilememiştir.
1861 Abrishami ve arkadaşları (382) KPB kullanılan kardiyak prosedürlerde başvuru alan antifibrinolitik
1862 ilaçların topikal uygulanması hakkında bir meta-analiz gerçekleştirmiştir. İlk kez kardiyak ameliyat
1863 olan 525 olguyu içeren 7 çalışmanın meta-analizinde, topikal traneksamik asit veya aprotininin 24
1864 saatte göğüs drenajını anlamlı biçimde düşürdüğü sonucuna varılmıştır (382). Kanıtların üstünlüğü
1865 topikal antifibrinolitik ajanların, intravenöz antifibrinolitiklerden bağımsız olarak KPB kullanılan
1866 kardiyak prosedürlerden sonra cerrahi yarada kullanımını destekler.

1867

1868

1869

1870

1871 **2.4.8. Kan Kaynaklarının İdaresi**

1872 **2.4.8.1. Cerrahi ekipler**

1873

1874 Cerrahlar, perfüzyonistler, hemşireler, anesteziyologlar, yoğun bakım birimi sağlık çalışanları, asistan
1875 hekimler, kan bankası çalışanları, kardiyologlar vb. içeren çok disiplinli kan idaresi ekiplerinin
1876 oluşturulması kan transfüzyonunun sınırlandırılması ve perioperatif kanamanın azaltılmasında uygun
1877 bir yoldur (**Kanıt düzeyi: II B**).

1878

1879 Operatif prosedürler geçiren hastalarda kan transfüzyonu ve kanamanın idaresi ile ilişkili önemli
1880 düzeyde çeşitlilik bulunmaktadır (82, 383–385). Söz konusu farklar mevcut transfüzyon ve kan idaresi
1881 kılavuzlarına rağmen sürmektedir. Örneğin birçok cerrah, kan bileşenlerinin transfüzyon kararını
1882 klinik kanamanın yönlendirmesi gerektiğini gösteren kanıtlara rağmen hastaların klinik durumuna
1883 göre değil hemoglobin seviyelerine göre vermektedirler(386). Kılavuzun cerrahlar tarafından kabul
1884 görmemesinin önemli bir bileşeni bakım hizmetinde ekiplerin rolünün fark edilmemesidir (387, 388).
1885 Hastaları yoğun bakım ünitesinde, ameliyathanede ve koğuşlarda bireyler değil ekipler tedavi
1886 etmektedir. Kardiyak prosedürler sırasında kan idaresini ele alan kılavuzlar sağlık hizmeti ekibinin
1887 bütün üyelerinin olası katkılarını fazla dikkate almaksızın kardiyak cerrahların eylemlerine
1888 odaklanmaktadır. Kan idaresinde sorumlulukların, sağlık hizmeti sağlayanlar arasında paylaşılması iş
1889 bölümüne yol açar ve diğer hizmet sağlayıcılarını da katar (389). Bu husus önem arz etmektedir zira
1890 girişimler genellikle cerrah olmayan (örn. perfüzyonistler, hemşireler, anesteziistler, yoğun bakım
1891 hizmeti verenler, asistan hekimler ve benzeri) kişiler tarafından yönetilir. Cerrah tarafından
1892 yönetilmeyen talimat ve protokollerin genellikle cerrahlara dayalı olanlardan daha başarılı olduğunu
1893 gösteren kanıtlar çoğalmaktadır (387, 390). Multidisipliner ekipler, postoperatif kanama ve kan
1894 transfüzyonu hakkında daha düşük transfüzyon oranları ve daha yüksek güvenlik içeren kararlar
1895 almaktadır (391–397). Transfüzyon ve perioperatif kanama da dahil olmak üzere kan idaresi için bir
1896 ekip oluşturulması hastalara fayda sağlama olasılığı yüksek olan uygun bir girişim olacaktır (Bkz.
1897 Anestezi Ve Yoğun Bakım Kan Kullanım Rehberi)

1898 **Kaynaklar:**

- 1899
- 1900 1. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the
1901 Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann
1902 Thorac Surg. 2011 91(3):944-82.
- 1903 2. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion
1904 requirement after beatingheart coronary operations: a prospective randomized study. J Thorac
1905 Cardiovasc Surg. 2001;121:689 –96.
- 1906 3. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary
1907 artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends and outcomes. Circ Cardiovasc Qual
1908 Outcomes. 2009;2:583–90.
- 1909 4. Mora Mangano CT, Neville MJ, Hsu PH, et al. Aprotinin, blood loss, and renal dysfunction in deep
1910 hypothermic circulatory arrest. Circulation. 2001;104:1276–81.
- 1911
- 1912 5. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Incidence and patterns of adverse event onset during
1913 the first 60 days after ventricular assist device implantation. Ann Thorac Surg. 2009;88:1162–70.
- 1914 6. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after
1915 cardiac operation. Ann Thorac Surg. 2002;74:1180–6.
- 1916 7. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery.
1917 N Engl J Med. 2008;358:1229 –39.

1918 8. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery.
1919 N Engl J Med. 2009;361:1827–37.

1920 9. Edmunds LH, Colman RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass Ann Thorac Surg
1921 2006;82:2315-22.

1922 10. Edmunds LH, Colman RW. Bleeding that won't stop Ann Thorac Surg. 2008;85:1153-4.

1923 11. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in
1924 cardiac surgery: The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists
1925 clinical practice guideline Ann Thorac Surg. 2007;83(Suppl):27-86.

1926 12. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary
1927 syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis J Am Coll Cardiol.
1928 2008;52:1693-701.

1929 13. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel P. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients
1930 undergoing aortocoronary bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2010;90:1040-51.

1931 14. Haydar AA, Abchee AB, El H, et al. Bleeding post coronary artery bypass surgery. Clopidogrel—
1932 cure or culprit?. J Med Liban. 2006;54:11-16.

1933 15. Vaccarino GN, Thierer J, Albertal M, et al. Impact of preoperative clopidogrel in off pump
1934 coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137:309-
1935 13.

1936 16. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration
1937 in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the AClUTY
1938 (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. J Am Coll Cardiol.
1939 2009;53:1965-72.

1940 17. Maltais S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump
1941 coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. Eur J Cardiothorac
1942 Surg. 2008;34:127-31.

1943 18. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-
1944 ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. J Am
1945 Coll Cardiol. 2006;48:281-6.

1946 19. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of
1947 the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;150:405-10.

1948 20. U.S. Preventive Services Task Force Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S.
1949 Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150:396-04.

1950 21. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline
1951 series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive
1952 summary). Ann Thorac Surg. 2005;79:1454-61.

1953 22. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute
1954 coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.

1955 23. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients
1956 undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI
1957 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:723-31.

- 1958 24. Marcucci R, Gori AM, Panicia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in
1959 acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet
1960 reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119:237-
1961 42.
- 1962 25. Guha S, Sardar P, Guha P, et al. Dual antiplatelet drug resistance in patients with acute coronary
1963 syndrome. *Indian Heart J*. 2009;61:68-73.
- 1964 26. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, et al. Antiplatelet drug response variability and the
1965 role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc*
1966 *Interv*. 2009;73:1-14.
- 1967 27. Kereiakes DJ, Gurbel PA. Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous
1968 coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:111-21.
- 1969 28. Feher G, Feher A, Pusch G, et al. The genetics of antiplatelet drug resistance. *Clin Genet*.
1970 2009;75:1-18.
- 1971 29. Gladding P, Webster M, Zeng I, et al. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of
1972 clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *J*
1973 *Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:620-7.
- 1974 30. Shantsila E, Lip GY. "Aspirin resistance" or treatment non-compliance: which is to blame for
1975 cardiovascular complications? *J Transl Med*. 2008;6:47.
- 1976 31. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. Comparison of methods to evaluate clopidogre-mediated
1977 platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost*.
1978 2009;101:333-9.
- 1979 32. Oestreich JH, Smyth SS, Campbell CL. Platelet function analysis: at the edge of meaning. *Thromb*
1980 *Haemost*. 2009;101:217-9.
- 1981 33. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting
1982 clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303:754-62.
- 1983 34. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to
1984 vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse
1985 cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective
1986 study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1404-11.
- 1987 35 Patel JH, Stoner JA, Owora A, Mathew ST, Thadani U. Evidence for using clopidogrel alone or in
1988 addition to aspirin in post coronary artery bypass surgery patients. *Am J Cardiol*. 2009;103:1687-93.
- 1989 36. Bevilacqua S, Alkodami AA, Volpi E, et al. Risk stratification after coronary artery bypass surgery
1990 by a point-of-care test of platelet function. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:496-02.
- 1991 37. Manufacturer removes remaining stocks of trasylol: access limited to investigational useU. S.
1992 Food and Drug Administration; 2008.
- 1993 38. Helm RE, Gold JP, Rosengart TK, et al. Erythropoietin in cardiac surgery. *J Card Surg*. 1993;8:579-
1994 06.
- 1995 39. Vitale MG, Stazzone EJ, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Roye DP. The effectiveness of preoperative
1996 erythropoietin in averting allogenic blood transfusion among children undergoing scoliosis surgery. *J*
1997 *Pediatr Orthop*. 1998;7:203-9.

- 1998 40. Monk TG. Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients. Crit Care.
1999 2004;8(Suppl 2):45-8.
- 2000 41. Goldberg MA. Perioperative epoetin alfa increases red blood cell mass and reduces exposure to
2001 transfusions: results of randomized clinical trials. Semin Hematol. 1997;34:41-7.
- 2002 42. Hardy JF. Pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery: erythropoietin
2003 and antifibrinolytics. Can J Anaesth. 2001;48(Suppl):24-31.
- 2004 43. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of
2005 exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. J
2006 Card Surg. 2006;21:320-6.
- 2007 44. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in
2008 combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac
2009 surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004;18:59-63.
- 2010 45. Osaka M, Fukuda I, Ohuchi H. Aprotinin and recombinant human erythropoietin reduce the need
2011 for homologous blood transfusion in cardiac surgery. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;46:846-53.
- 2012 46. Yoshikawa Y, Niwaya K, Hasegawa J, et al. Effect of blood conservation in open-heart surgery: a
2013 comparison of 3 different methods. Kyobu Geka. 1994;47:1059-62.
- 2014 47. Price S, Pepper JR, Jaggar SI. Recombinant human erythropoietin use in a critically ill Jehovah's
2015 witness after cardiac surgery. Anesth Analges. 2005;101:325-7.
- 2016 48. Sonzogni V, Crupi G, Poma R, et al. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood
2017 donation in children undergoing open heart surgery. Br J Anaesth. 2001;87:429-34.
- 2018 49. Shimpo H, Mizumoto T, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery:
2019 clinical efficacy and effective dose. Chest. 1997;111:1565-70.
- 2020 50. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, et al. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment
2021 with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery.
2022 Blood. 1997;89:411-8.
- 2023 51. Rosengart TK, Helm RE, Klemperer J, Krieger KH, Isom OW. Combined aprotinin and
2024 erythropoietin use for blood conservation: results with Jehovah's Witnesses. Ann Thorac Surg.
2025 1994;58:1397-403.
- 2026 52. Fullerton DA, Campbell DN, Whitman GJ. Use of human recombinant erythropoietin to correct
2027 severe preoperative anemia. Ann Thorac Surg. 1991;51:825-6.
- 2028 53. Gaudiani VA, Mason HD. Preoperative erythropoietin in Jehovah's Witnesses who require cardiac
2029 procedures. Ann Thorac Surg. 1991;51:823-4.
- 2030 54. Hoyneck van Papendrecht MA, Jeekel H, Busch OR, Marquet RL. Efficacy of recombinant
2031 erythropoietin for stimulating erythropoiesis after blood loss and surgery. An experimental study in
2032 rats. Eur J Surg. 1992;158:83-7.
- 2033 55. Beholz S, Liu J, Thoeke R, Spiess C, Konertz W. Use of desmopressin and erythropoietin in an
2034 anaemic Jehovah's Witness patient with severely impaired coagulation capacity undergoing stentless
2035 aortic valve replacement. Perfusion. 2001;16:485-9.

2036 56. Yamagishi I, Sakurada T, Abe T. Cardiac surgery using only autologous blood for a patient with
2037 hereditary spherocytosis: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;4:294-7.

2038 57. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac*
2039 *Vasc Anesth.* 2004;8:267-81.

2040 58. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose
2041 erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass:
2042 a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:621-7.

2043 59. Fisher JW. Pharmacologic modulation of erythropoietin production. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*
2044 1988;28:101-22.

2045 60. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the
2046 cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study.
2047 *Anesthesiology.* 2010;112:25-33.

2048 61. Means RT. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease.
2049 *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:933-44.

2050 62. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse
2051 outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007;115:2801-13.

2052 63. Brown JR, Birkmeyer NJO, O'Connor GT. Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.*
2053 2006;354:1953-17.

2054 64. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in
2055 high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:2319-31.

2056 65. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived
2057 antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2009;180:183-93.

2058 66. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin
2059 and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion.* 2006;46:327-38.

2060 67. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years
2061 following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2007;297:471-9.

2062 68. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery *N Engl J*
2063 *Med.* 2006;354:353-65.

2064 69. Holland PC. Statistical review of the observational studies of aprotinin safety part II: The i3 Drug
2065 Safety Study CRDAC and DSaRM Meeting. U. S. Food and Drug Administration; 2007.

2066 70. Strouch ZY, Drum ML, Chaney MA. Aprotinin use during cardiac surgery: recent alterations and
2067 effects on blood product utilization. *J Clin Anesth.* 2009;21:502-07.

2068 71. Wang X, Zheng Z, Ao H, et al. A comparison before and after aprotinin was suspended in cardiac
2069 surgery: different results in the real world from a single cardiac center in China. *J Thorac Cardiovasc*
2070 *Surg.* 2009;138:897-903.

2071 72. Kluth M, Lueth JU, Zittermann A, et al. Safety of low-dose aprotinin in coronary artery bypass
2072 graft surgery: a single-centre investigation in 2,436 patients in Germany. *Drug Saf.* 2008;31:617-26.

2073 73. Murugesan C, Banakal SK, Garg R, Keshavamurthy S, Muralidhar K. The efficacy of aprotinin in
2074 arterial switch operations in infants. *Anesth Analges*. 2008;107:783-7.

2075 74. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, et al. The association of renal dysfunction and the use of
2076 aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass.
2077 *Anesth Analges*. 2009;109:45-52.

2078 75. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The risk-benefit profile of aprotinin versus
2079 tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analges*. 2010;110:21-9.

2080 76. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared
2081 with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Interact*
2082 *Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:98-101.

2083 77. Kober BJ, Scheule AM, Voth V, et al. Anaphylactic reaction after systemic application of aprotinin
2084 triggered by aprotinin-containing fibrin sealant. *Anesth Analges*. 2008;107:406-9.

2085 78. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in
2086 cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analges*. 2008;107:1783-
2087 90.

2088 79. Santos AT, Kalil RA, Bauemann C, Pereira JB, Nesralla IA. A randomized, double-blind, and
2089 placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary
2090 coronary artery bypass grafting. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:63-9.

2091 80. Myles PS, Smith J, Knight J, et al. Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery
2092 (ATACAS) trial: rationale and design. *Am Heart J*. 2008;155:224-30.

2093 81. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, Cheng D, Bainbridge D. Perioperative coagulation
2094 management and blood conservation in cardiac surgery: a Canadian survey. *J Cardiothorac Vasc*
2095 *Anesth*. 2008;22:662-9.

2096 82. Snyder-Ramos SA, Mohnle P, Weng YS, et al. The ongoing variability in blood transfusion practices
2097 in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008;48:1284-99.

2098 83. De Backer D, Vandekerckhove B, Stanworth S, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma.
2099 *Acta Clin Belg*. 2008;63:381-90.

2100 84. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen
2101 plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126:11-28.

2102 85. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council Guideline for the use
2103 of fresh-frozen plasma. *S Afr Med J*. 1998;88:1344-7.

2104 86. Stanworth SJ, Hyde CJ, Murphy MF. Evidence for indications of fresh frozen plasma. *Transfus Clin*
2105 *Biol*. 2007;14:551-6.

2106 87. Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine: support of patients undergoing cardiac
2107 surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:337-51.

2108 88. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists:
2109 American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*.
2110 2008;133(Suppl):160-98.

- 2111 89. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic
2112 therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th
2113 edition). *Chest*. 2008;133(Suppl):299-339.
- 2114 90. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated
2115 prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2008;122(Suppl 2):19-22.
- 2116 91. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding:
2117 experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*. 2008;12:R105.
- 2118 92. Ickx BE, Steib A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J*
2119 *Anaesth*. 2006;53(Suppl):113-22.
- 2120 93. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in
2121 reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83:137-43.
- 2122 94. Holland L, Warkentin TE, Refaai M, et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin
2123 complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio
2124 due to warfarin overdose. *Transfusion*. 2009;49:1171-7.
- 2125 95. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac*
2126 *Surg*. 2008;85:2153-60.
- 2127 96. Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused
2128 trauma patients. *J Trauma*. 2009;66:693-7.
- 2129 97. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, et al. The relationship of blood product ratio to mortality:
2130 survival benefit or survival bias? *J Trauma*. 2009;66:358-64.
- 2131 98. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not
2132 improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:578-84.
- 2133 99. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively
2134 bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang*. 2009;96:111-8.
- 2135 100. Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T. The role of prophylactic fresh
2136 frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic
2137 review. *Anaesthesia*. 2004;59:550-8.
- 2138 101. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically
2139 effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2004;126:139-52.
- 2140 102. Consten EC, Henny CP, Eijssman L, Dongelmans DA, van Oers MH. The routine use of fresh frozen
2141 plasma in operations with cardiopulmonary bypass is not justified. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
2142 1996;112:162-7.
- 2143 103. Kasper SM, Giesecke T, Limpers P, et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce
2144 blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*.
2145 2001;95:81-6.
- 2146 104. Wilhelmi M, Franke U, Cohnert T, et al. Coronary artery bypass grafting surgery without the
2147 routine application of blood products: is it feasible? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:657-61.
- 2148 105. Colman R, Marder V, Clowes A, George J, Goldharber S. Hemostasis and thrombosis 5th ed.
2149 Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

2150 106. Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, et al. Factor XIIIa and clot strength after cardiopulmonary
2151 bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:101-8.

2152 107. Godje O, Gallmeier U, Schelian M, Grunewald M, Mair H. Coagulation factor XIII reduces
2153 postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc*
2154 *Surg*. 2006;54:26-33.

2155 108. Godje O, Haushofer M, Lamm P, Reichart B. The effect of factor XIII on bleeding in coronary
2156 surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;46:263-7.

2157 109. Gerlach R, Tolle F, Raabe A, et al. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial
2158 surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke*.
2159 2002;33:1618-23.

2160 110. Shainoff JR, Estafanous FG, Yared JP, et al. Low factor XIIIa levels are associated with increased
2161 blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:437-45.

2162 111. Wozniak G, Noll T, Akinturk H, Thul J, Muller M. Factor XIII prevents development of myocardial
2163 edema in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Ann NY Acad Sci*. 2001;936:617-
2164 20.

2165 112. Standeven KF, Carter AM, Grant PJ, et al. Functional analysis of fibrin {gamma}-chain cross-
2166 linking by activated factor XIII: determination of a cross-linking pattern that maximizes clot stiffness.
2167 *Blood*. 2007;110:902-7.

2168 113. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation
2169 management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac*
2170 *Surg*. 2007;31:1052-7.

2171 114. Levy JH, Gill R, Nussmeier NA, et al. Repletion of factor XIII following cardiopulmonary bypass
2172 using a recombinant A-subunit homodimer. A preliminary report. *Thromb Haemost*. 2009;102:765-
2173 71.

2174 115. MacGregor I, Hope J, Barnard G, et al. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the
2175 analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang*. 1999;77:88-96.

2176 116. Blumberg N, Zhao H, Wang H, et al. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-
2177 analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion*. 2007;47:573-81.

2178 117. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic
2179 blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*. 2009;113:3406-17.

2180 118. Bilgin YM, van de Watering LM, Eijssman L, et al. Is increased mortality associated with post-
2181 operative infections after leukocytes containing red blood cell transfusions in cardiac surgery? An
2182 extended analysis. *Transfus Med*. 2007;17:304-11.

2183 119. Williamson LM, Stainsby D, Jones H, et al. The impact of universal leukodepletion of the blood
2184 supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-
2185 host disease. *Transfusion*. 2007;47:1455-67.

2186 120. King KE, Shirey RS, Thoman SK, et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile
2187 nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. 2004;44:25-9.

2188 121. Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AA, et al. The effect of universal leukoreduction on postoperative
2189 infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion*.
2190 2004;44:489-500.

2191 122. Phelan HA, Sperry JL, Friese RS. Leukoreduction before red blood cell transfusion has no impact
2192 on mortality in trauma patients. *J Surg Res*. 2007;138:32-36.

2193 123. Watkins TR, Rubenfeld GD, Martin TR, et al. Effects of leukoreduced blood on acute lung injury
2194 after trauma: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2008;36:1493-9.

2195 124. Fung MK, Moore K, Ridenour M, Mook W, Triulzi DJ. Clinical effects of reverting from
2196 leukoreduced to nonleukoreduced blood in cardiac surgery. *Transfusion*. 2006;46:386-91.

2197 125. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of the
2198 Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA*. 2003;289:1941-9.

2199 126. Plurad D, Belzberg H, Schulman I, et al. Leukoreduction is associated with a decreased incidence
2200 of late onset acute respiratory distress syndrome after injury. *Am Surg*. 2008;74:117-23.

2201 127. Sharma AD, Slaughter TF, Clements FM, et al. Association of leukocyte-depleted blood
2202 transfusions with infectious complications after cardiac surgery. *Surg Infect. (Larchmt)* 2002;3:127-
2203 33.

2204 128. van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of
2205 transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a
2206 randomized clinical trial. *Circulation* 1998;97:562-8.

2207 129. Capraro L, Kuitunen A, Vento AE, et al. Universal leukocyte reduction of transfused red cells
2208 does not provide benefit to patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
2209 2007;21:232-6.

2210 130. Vamvakas EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative
2211 infection or mortality: an updated meta-analysis. *Vox Sang*. 2007;92:224-32.

2212 131. Cleemput I, Leys M, Ramaekers D, Bonneux L. Balancing evidence and public opinion in health
2213 technology assessments: the case of leukoreduction. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22:403-
2214 7.

2215 132. van Hulst M, Bilgin YM, van de Watering LM, et al. Cost-effectiveness of leucocyte-depleted
2216 erythrocyte transfusion in cardiac valve surgery. *Transfus Med*. 2005;15:209-17.

2217 133. Frietsch T, Karger R, Scholer M, et al. Leukodepletion of autologous whole blood has no impact
2218 on perioperative infection rate and length of hospital stay. *Transfusion*. 2008;48:2133-42.

2219 134. Warren O, Wallace S, Massey R, et al. Does systemic leukocyte filtration affect perioperative
2220 hemorrhage in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J*. 2007;53:514-21.

2221 135. Warren OJ, Alcock EM, Choong AM, et al. Recombinant activated factor VII: a solution to
2222 refractory haemorrhage in vascular surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35:145-52.

2223 136. Lim HK, Anderson J, Leong JY, et al. What is the role of leukocyte depletion in cardiac surgery?
2224 *Heart Lung Circ*. 2007;16:243-53.

2225 137. Bolcal C, Akay HT, Bingol H, et al. Leukodepletion improves renal function in patients with renal
2226 dysfunction undergoing on-pump coronary bypass surgery: a prospective randomized study. *Thorac*
2227 *Cardiovasc Surg.* 2007;55:89-93.

2228 138. Gunaydin S, Ayrancioglu K, Dikmen E, et al. Clinical effects of leukofiltration and surface
2229 modification on post-cardiopulmonary bypass atrial fibrillation in different risk cohorts. *Perfusion.*
2230 2007;22:279-88.

2231 139. Bakhtiary F, Moritz A, Kleine P, et al. Leukocyte depletion during cardiac surgery with
2232 extracorporeal circulation in high-risk patients. *Inflamm Res.* 2008;57:577-85.

2233 140. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, et al. Influence of acute preoperative plasmapheresis on
2234 platelet function in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7:4-9.

2235 141. Al-Rashidi F, Bhat M, Pierre L, Koul B. Acute plateletpheresis and aprotinin reduces the need for
2236 blood transfusion following Ross operation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:618-22.

2237 142. Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, et al. Use of platelet gel and its effects on infection in
2238 cardiac surgery. *J Extracorp Technol.* 2005;37:381-6.

2239 143. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is
2240 an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.*
2241 2005;129:391-400.

2242 144. Tomar AS, Tempe DK, Banerjee A, et al. Preoperative autologous plateletpheresis in patients
2243 undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth* 2003;6:136-42.

2244 145. Ford SM, Unsworth-White MJ, Aziz T, et al. Platelet pheresis is not a useful adjunct to blood-
2245 sparing strategies in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16:321-9.

2246 146. Wajon P, Gibson J, Calcroft R, Hughes C, Thrift B. Intraoperative plateletpheresis and autologous
2247 platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative
2248 coronary artery bypass graft. *Anesth Analges.* 2001;93:536-42.

2249 147. Yokomuro M, Ebine K, Shiroma K, et al. Safety and efficacy of autologous platelet transfusion in
2250 cardiac surgery: comparison of cryopreservation, blood collection on the day before surgery, and
2251 blood collection during surgery. *Cryobiology.* 1999;38:236-42.

2252 148. Menges T, Welters I, Wagner RM, et al. The influence of acute preoperative plasmapheresis on
2253 coagulation tests, fibrinolysis, blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery. *Eur J*
2254 *Cardiothorac Surg.* 1997;11:557-63.

2255 149. Christenson JT, Reuse J, Badel P, Simonet F, Schmuziger M. Plateletpheresis before redo CABG
2256 diminishes excessive blood transfusion. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1373-9.

2257 150. Christenson JT, Reuse J, Badel P, et al. Autologous platelet sequestration in patients undergoing
2258 coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:1083-9.

2259 151. Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk
2260 versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analges.* 1995;81:229-35.

2261 152. Wong CA, Franklin ML, Wade LD. Coagulation tests, blood loss, and transfusion requirements in
2262 platelet-rich plasmapheresed versus nonpheresed cardiac surgery patients. *Anesth Analges*
2263 1994;78:29-36.

- 2264 153. Stover EP, Siegel LC. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: efficacy may yet be
2265 demonstrated. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:1148-9.
- 2266 154. Stammers AH, Kratz J, Johnson T, Crumbley J, Merrill J. Hematological assessment of patients
2267 undergoing plasmapheresis during cardiac surgery. *J Extracorpor Technol.* 1993;25:6-14.
- 2268 155. Ereth MH, Oliver WC, Beynen FM, et al. Autologous platelet-rich plasma does not reduce
2269 transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery.
2270 *Anesthesiology.* 1993;79:540-7discussion 527A.
- 2271 156. Boey SK, Ong BC, Dhara SS. Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during
2272 cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1993;40:844-50.
- 2273 157. Davies GG, Wells DG, Sadler R, et al. Plateletpheresis and transfusion practice in heart
2274 operations. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:1020.
- 2275 158. Jones JW, McCoy TA, Rawitscher RE, Lindsley DA. Effects of intraoperative plasmapheresis on
2276 blood loss in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:585-90.
- 2277 159. Boldt J, von Bormann B, Kling D, et al. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing
2278 cardiac surgery procedures. *Anesthesiology.* 1990;72:282-8.
- 2279 160. Li S, Ji H, Lin J, et al. Combination of acute preoperative plateletpheresis, cell salvage, and
2280 aprotinin minimizes blood loss and requirement during cardiac surgery. *J Extracorpor Technol.*
2281 2005;37:9-14.
- 2282 161. Harke H, Tanger D, Furst-Denzer S, Paoachrysanthou C, Bernhard A. [Effect of a preoperative
2283 separation of platelets on the postoperative blood loss subsequent to extracorporeal circulation in
2284 open heart surgery (author's translation)]. *Anaesthesist.* 1977;26:64-71.
- 2285 162. Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates
2286 in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 1984;37:359-64.
- 2287 163. Harding SA, Shakoor MA, Grindon AJ. Platelet support for cardiopulmonary bypass surgery. *J*
2288 *Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:350-3.
- 2289 164. Lavee J, Martinowitz U, Mohr R, et al. The effect of transfusion of fresh whole blood versus
2290 platelet concentrates after cardiac operations. A scanning electron microscope study of platelet
2291 aggregation on extracellular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:204-12.
- 2292 165. Mohr R, Martinowitz U, Lavee J, et al. The hemostatic effect of transfusing fresh whole blood
2293 versus platelet concentrates after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96:530-4.
- 2294 166. Ferraris VA, Berry WR, Klingman RR. Comparison of blood reinfusion techniques used during
2295 coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:433-40.
- 2296 167. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII:
2297 a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation.*
2298 2009;120:21-7.
- 2299 168. Ranucci M, Isgro G, Soro G, Conti D, De Toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated
2300 factor vii in major surgical procedures: systematic review and meta-analysis of randomized clinical
2301 trials. *Arch Surg.* 2008;143:296-04.

2302 169. von Heymann C, Jonas S, Spies C, et al. Recombinant activated factor VIIa for the treatment of
2303 bleeding in major abdominal surgery including vascular and urological surgery: a review and meta-
2304 analysis of published data. *Crit Care*. 2008;12:R14.

2305 170. Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of
2306 severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005;33:883-90.

2307 171. Hardy JF, Belisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to
2308 control bleeding in nonhemophiliac patients: a review of 17 randomized controlled trials. *Ann Thorac*
2309 *Surg*. 2008;86:1038-48.

2310 172. Karkouti K, Beattie WS, Arellano R, et al. Comprehensive Canadian review of the off-label use of
2311 recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118:331-8.

2312 173. Dunkley S, Phillips L, McCall P, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery:
2313 experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Ann Thorac Surg*.
2314 2008;85:836-44.

2315 174. Despotis GJ, Levine V, Joist JH, Joiner-Maier D, Spitznagel E. Antithrombin III during cardiac
2316 surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of
2317 hemostatic activation. *Anesth Analges*. 1997;85:498-06.

2318 175. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, et al. Clinical experience with antithrombin III
2319 concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III
2320 Study Group. *Am J Med*. 1989;87(Suppl):53-60.

2321 176. Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, Nakano M, Kurosawa H. Heparin and antithrombin III levels
2322 during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg*.
2323 1994;58:799-804.

2324 177. Wolk LA, Wilson RF, Burdick M, et al. Changes in antithrombin, antiplasmin, and plasminogen
2325 during and after cardiopulmonary bypass. *Am Surg*. 1985;51:309-13.

2326 178. Matthai WH, Kurnik PB, Groh WC, Untereker WJ, Siegel JE. Antithrombin activity during the
2327 period of percutaneous coronary revascularization: relation to heparin use, thrombotic complications
2328 and restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1248-56.

2329 179. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, et al. More effective suppression of hemostatic system
2330 activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood
2331 concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost*. 1996;76:902-8.

2332 180. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass
2333 patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord*. 2003;3:3.

2334 181. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med*. 1991;324:1565-74.

2335 182. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic
2336 implications. *Perfusion*. 2002;17:199-204.

2337 183. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important
2338 mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost*. 1992;67:639-43.

2339 184. Preissner KT, Muller-Berghaus G. Neutralization and binding of heparin by S protein/vitronectin
2340 in the inhibition of factor Xa by antithrombin III. Involvement of an inducible heparin-binding domain
2341 of S protein/vitronectin. *J Biol Chem*. 1987;262:12247-53.

- 2342 185. Teoh KH, Young E, Bradley CA, Hirsh J. Heparin binding proteins. Contribution to heparin
2343 rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1993;88:II420-5.
- 2344 186. Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of heparin-related
2345 saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem*. 1986;261:3980-6.
- 2346 187. Wu HF, Lundblad RL, Church FC. Neutralization of heparin activity by neutrophil lactoferrin.
2347 *Blood*. 1995;85:421-8.
- 2348 188. Zaidan JR, Johnson S, Brynes R, Monroe S, Guffin AV. Rate of protamine administration: its effect
2349 on heparin reversal and antithrombin recovery after coronary artery surgery. *Anesth Analges*.
2350 1986;65:377-80.
- 2351 189. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, et al. The influence of preoperative anticoagulation on
2352 heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:505-14.
- 2353 190. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, et al. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass.
2354 The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85:346-53.
- 2355 191. Sabbagh AH, Chung GK, Shuttleworth P, Applegate BJ, Gabrhel W. Fresh frozen plasma: a
2356 solution to heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1984;37:466-8.
- 2357 192. Heller EL, Paul L. Anticoagulation management in a patient with an acquired antithrombin III
2358 deficiency. *J Extracorp Technol*. 2001;33:245-8.
- 2359 193. Levy JH, Despotis GJ, Szlam F, et al. Recombinant human transgenic antithrombin in cardiac
2360 surgery: a dose-finding study. *Anesthesiology*. 2002;96:1095-02.
- 2361 194. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Platelet transfusions are not associated with
2362 increased morbidity or mortality in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2006;53:279-87.
- 2363 195. Van Norman GA, Gernsheimer T, Chandler WL, Cochran RP, Spiess BD. Indicators of fibrinolysis
2364 during cardiopulmonary bypass after exogenous antithrombin-III administration for acquired
2365 antithrombin III deficiency. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11:760-63.
- 2366 196. Conley JC, Plunkett PF. Antithrombin III in cardiac surgery: an outcome study. *J Extracorp
2367 Technol* 1998;30:178-83.
- 2368 197. Kanbak M. The treatment of heparin resistance with antithrombin III in cardiac surgery. *Can J
2369 Anaesth*. 1999;46:581-5.
- 2370 198. Williams MR, D'Ambra AB, Beck JR, et al. A randomized trial of antithrombin concentrate for
2371 treatment of heparin resistance. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:873-77.
- 2372 199. Lemmer JH, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients
2373 undergoing cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:213-7.
- 2374 200. Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk
2375 of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004–2006). *Transfusion*.
2376 2007;47:1134-42.
- 2377 201. Hashimoto K, Kurosawa H, Tanaka K, et al. Total cavopulmonary connection without the use of
2378 prosthetic material: technical considerations and hemodynamic consequences. *J Thorac Cardiovasc
2379 Surg*. 1995;110:625-32.

2380 202. Okita Y, Takamoto S, Ando M, et al. Coagulation and fibrinolysis system in aortic surgery under
2381 deep hypothermic circulatory arrest with aprotinin: the importance of adequate heparinization.
2382 *Circulation*. 1997;96:II376-81.

2383 203. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, et al. The impact of heparin concentration and activated
2384 clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients
2385 undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:46-54.

2386 204. Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, Richter JA. Warfarin pretreatment does not lead to increased
2387 bleeding tendency during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1995;9:250-4.

2388 205. Tinmouth A, Chin-Yee I. The clinical consequences of the red cell storage lesion. *Transfus Med*
2389 *Rev*. 2001;15:91-107.

2390 206. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A, et al. The platelet thrombin receptor and postoperative
2391 bleeding. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:352-8.

2392 207. Nielsen LE, Bell WR, Borkon AM, Neill CA. Extensive thrombus formation with heparin resistance
2393 during extracorporeal circulation. A new presentation of familial antithrombin III deficiency. *Arch*
2394 *Intern Med*. 1987;147:149-52.

2395 208. Heindel SW, Mill MR, Freid EB, et al. Fatal thrombosis associated with a hemi-Fontan procedure,
2396 heparin-protamine reversal, and aprotinin. *Anesthesiology*. 2001;94:369-71.

2397 209. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early
2398 coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62:307-10.

2399 210. Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in
2400 the UK. *Transfus Med Rev*. 2006;20:273-82.

2401 211. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, et al. Postoperative antithrombin levels and outcome in
2402 cardiac operations. *Crit Care Med*. 2005;33:355-60.

2403 212. Bishop CV, Renwick WE, Hogan C, et al. Recombinant activated factor VII: treating postoperative
2404 hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:875-79.

2405 213. Breitenstein A, Camici GG, Tanner FC. Tissue factor: beyond coagulation in the cardiovascular
2406 system. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118:159-72.

2407 214. Krakow EF, Walker I, Lamy A, Anderson JA. Cardiac surgery in patients with haemophilia B: a
2408 case report and review of the literature. *Haemophilia*. 2009;15:108-13.

2409 215. Grandmougin D, Delolme MC, Reynaud J, Barral X. Off-pump myocardial revascularization in a
2410 diabetic patient with severe hemophilia B and impaired left ventricular function: hematological and
2411 operative strategies. *J Card Surg*. 2005;20:366-9.

2412 216. Mazzucco A, Stellin G, Cantele P, et al. Repair of ventricular septal defect and aortic
2413 regurgitation associated with severe hemophilia B. *Ann Thorac Surg*. 1986;42:97-9.

2414 217. Bolliger D, Sreeram G, Duncan A, et al. Prophylactic use of factor IX concentrate in a Jehovah's
2415 Witness patient. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1666-8.

2416 218. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with
2417 warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J*
2418 *Haematol*. 2002;116:619-24.

2419 219. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy
2420 application. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):10-6.

2421 220. Sniecinski R, Levy JH. What is blood and what is not?. Caring for the Jehovah's Witness patient
2422 undergoing cardiac surgery. *Anesth Analges*. 2007;104:753-4.

2423 221. Muramoto O. Bioethical aspects of the recent changes in the policy of refusal of blood by
2424 Jehovah's witnesses. *BMJ*. 2001;322:37-9.

2425 222. Moskowitz DM, Perelman SI, Cousineau KM, et al. Multidisciplinary management of a Jehovah's
2426 Witness patient for the removal of a renal cell carcinoma extending into the right atrium. *Can J*
2427 *Anaesth*. 2002;49:402-8.

2428 223. Council on Scientific Affairs Autologous blood transfusions. *JAMA*. 1986;256:2378-80.

2429 224. Hirano T, Yamanaka J, Iimuro Y, Fujimoto J. Long-term safety of autotransfusion during
2430 hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2005;35:1042-6.

2431 225. Muscari F, Suc B, Vigouroux D, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for
2432 hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? *Transpl Int*. 2005;18:1236-9.

2433 226. Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE, et al. Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for
2434 malignancy. Is it safe? *Arch Surg*. 1993;128:206-11.

2435 227. Davis M, Sofer M, Gomez-Marin O, Bruck D, Soloway MS. The use of cell salvage during radical
2436 retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? *Br J Urol Int*. 2003;91:474-6.

2437 228. Gray CL, Amling CL, Polston GR, Powell CR, Kane CJ. Intraoperative cell salvage in radical
2438 retropubic prostatectomy. *Urology*. 2001;58:740-5.

2439 229. Stoffel JT, Topjian L, Libertino JA. Analysis of peripheral blood for prostate cells after autologous
2440 transfusion given during radical prostatectomy. *Br J Urol Int*. 2005;96:313-5.

2441 230. Mirhashemi R, Averette HE, Deepika K, et al. The impact of intraoperative autologous blood
2442 transfusion during type III radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*.
2443 1999;181:1310-6.

2444 231. Connor JP, Morris PC, Alagoz T, et al. Intraoperative autologous blood collection and
2445 autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*.
2446 1995;86:373-8.

2447 232. Klimberg I, Sirois R, Wajsman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in urologic oncology.
2448 *Arch Surg*. 1986;121:1326-9.

2449 233. Hart OJ, Klimberg IW, Wajsman Z, Baker J. Intraoperative autotransfusion in radical cystectomy
2450 for carcinoma of the bladder. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168:302-6.

2451 234. Salsbury AJ. The significance of the circulating cancer cell. *Cancer Treat Rev*. 1975;2:55-72.

2452 235. Cole WH. The mechanisms of spread of cancer. *Surg Gynecol Obstet*. 1973;137:853-71.

2453 236. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for
2454 explanation. *Transfusion*. 1995;35:760-8.

2455 237. Amato AC, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal
2456 cancer: meta-analysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:570-85.

2457 238. Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG, Frink R, Leidich RB. The potential for reintroduction of
2458 tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte
2459 depletion filter. *Urology*. 1996;47:179-81.

2460 239. Perseghin P, Vigano M, Rocco G, et al. Effectiveness of leukocyte filters in reducing tumor cell
2461 contamination after intraoperative blood salvage in lung cancer patients. *Vox Sang*. 1997;72:221-4.

2462 240. Miller GV, Ramsden CW, Primrose JN. Autologous transfusion: an alternative to transfusion with
2463 banked blood during surgery for cancer. *Br J Surg*. 1991;78:713-5.

2464 241. Hansen E, Knuechel R, Altmeyen J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative
2465 autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor
2466 cells. *Transfusion*. 1999;39:608-15.

2467 242. Boldt J, Kling D, von Bormann B, et al. Blood conservation in cardiac operations. Cell separation
2468 versus hemofiltration. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97:832-40.

2469 243. Sutton RG, Kratz JM, Spinale FG, Crawford Jr FA. Comparison of three blood-processing
2470 techniques during and after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:938-43.

2471 244. Eichert I, Isgro F, Kiessling AH, Saggau W. Cell saver, ultrafiltration and direct transfusion:
2472 comparative study of three blood processing techniques. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;49:149-52.

2473 245. Samolyk KA, Beckmann SR, Bissinger RC. A new practical technique to reduce allogeneic blood
2474 exposure and hospital costs while preserving clotting factors after cardiopulmonary bypass: the
2475 Hemobag. *Perfusion*. 2005;20:343-9.

2476 246. Daane CR, Golab HD, Meeder JH, Wijers MJ, Bogers AJ. Processing and transfusion of residual
2477 cardiopulmonary bypass volume: effects on haemostasis, complement activation, postoperative
2478 blood loss and transfusion volume. *Perfusion*. 2003;18:115-21.

2479 247. Walpoth BH, Eggensperger N, Hauser SP, et al. Effects of unprocessed and processed
2480 cardiopulmonary bypass blood retransfused into patients after cardiac surgery. *Int J Artif Organs*.
2481 1999;22:210-6.

2482 248. Wiefferink A, Weerwind PW, van Heerde W, et al. Autotransfusion management during and
2483 after cardiopulmonary bypass alters fibrin degradation and transfusion requirements. *J Extracorp
2484 Technol*. 2007;39:66-70.

2485 249. Moran JM, Babka R, Silberman S, et al. Immediate centrifugation of oxygenator contents after
2486 cardiopulmonary bypass. Role in maximum blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
2487 1978;76:510-7.

2488 250. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for
2489 the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 1994;331:1729-34.

2490 251. Cheng D, Martin J, Shennib H, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for
2491 descending thoracic aortic disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J
2492 Am Coll Cardiol*. 2010;55:986-1001.

2493 252. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic
2494 disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 2008;47:1094-8.

2495 253. Rahman IA, Hoth T, Doughty H, Bonser RS. Thoraco-abdominal aneurysm repair in a Jehovah's
2496 Witness: maximising blood conservation. *Perfusion*. 2007;22:363-4.

2497 254. Kadohama T, Akasaka N, Sasajima T, et al. Staged repair for a chronic dissecting thoracic aortic
2498 aneurysm with no transfusion in a Jehovah's Witness patient. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*.
2499 2007;55:262-5.

2500 255. Barnum JL, Sistino JJ. Renal dysfunction in cardiac surgery: identifying potential risk factors.
2501 *Perfusion*. 2009;24:139-42.

2502 256. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus
2503 conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin*
2504 *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;9:105-11.

2505 257. Pandey R, Grayson AD, Pullan DM, Fabri BM, Dihmis WC. Total arterial revascularisation: effect
2506 of avoiding cardiopulmonary bypass on in-hospital mortality and morbidity in a propensity-matched
2507 cohort. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:94-8.

2508 258. Jones RH. Intraoperative crossover: the well-kept surgical secret to apparent surgical success. *J*
2509 *Am Coll Cardiol*. 2005;45:1529-31.

2510 259. Parolari A, Alamanni F, Polvani G, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump
2511 with on-pump coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2121-5.

2512 260. Provenzano SC, Stacey R, Newman DC, et al. A simple system to deliver blood cardioplegia. *Ann*
2513 *Thorac Surg* 2005;80:1946-7.

2514 261. Slater MS, Komanapalli CB, Song HK. Myocardial protectionIn: Gravlee GP, editor.
2515 *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. 3rd ed.. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott
2516 Williams & Wilkins; 2008. pp. 177.

2517 262. el-Hamamsy I, Stevens LM, Pellerin M, et al. A prospective randomized study of diluted versus
2518 non-diluted cardioplegia (minicardioplegia) in primary coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc*
2519 *Surg*. 2004;45:101-6.

2520 263. Hayashida N, Isomura T, Sato T, et al. Minimally diluted tepid blood cardioplegia. *Ann Thorac*
2521 *Surg*. 1998;65:615-21.

2522 264. Menasche P, Fleury JP, Veyssie L, et al. Limitation of vasodilation associated with warm heart
2523 operation by a "mini-cardioplegia" delivery technique. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:1148-53.

2524 265. Albacker TB, Chaturvedi R, Al Kindi AH, et al. The effect of using microplegia on perioperative
2525 morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac*
2526 *Surg*. 2009;9:56-60.

2527 266. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a
2528 review in search of a treatment algorithm. *J Extracorp Technol*. 2008;40:257-67.

2529 267. Hsu PS, Chen JL, Hong GJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory
2530 cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult
2531 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;37:328-33.

2532 268. Shann KG, Giacomuzzi CR, Harness L, et al. Complications relating to perfusion and
2533 extracorporeal circulation associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease:

2534 consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital
2535 Heart Disease. *Cardiol Young*. 2008;18(Suppl 2):206-14.

2536 269. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS
2537 Cases [http://www.else.med.umich.edu/WordForms/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS](http://www.else.med.umich.edu/WordForms/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version1.1.pdf)
2538 %20Version1.1.pdf 2009.

2539 270. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to
2540 support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:778-85.

2541 271. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on
2542 extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:508-14.

2543 272. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, Ness P, Bell W. Effect of extracorporeal membrane
2544 oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med*. 1993;21:1029-34.

2545 273. Plotz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal
2546 extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:823-32.

2547 274. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J Intens*
2548 *Care Med*. 2004;19:243-58.

2549 275. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extracorporeal
2550 membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ*. 2008;17(Suppl 4):41-7.

2551 276. Nankervis CA, Preston TJ, Dysart KC, et al. Assessing heparin dosing in neonates on venoarterial
2552 extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2007;53:111-4.

2553 277. Baird CW, Zurakowski D, Robinson B, et al. Anticoagulation and pediatric extracorporeal
2554 membrane oxygenation: impact of activated clotting time and heparin dose on survival. *Ann Thorac*
2555 *Surg*. 2007;83:912-20.

2556 278. Glauber M, Szefer J, Senni M, et al. Reduction of haemorrhagic complications during
2557 mechanically assisted circulation with the use of a multi-system anticoagulation protocol. *Int J Artif*
2558 *Organs*. 1995;18:649-55.

2559 279. Agati S, Ciccarello G, Salvo D, et al. Use of a novel anticoagulation strategy during ECMO in a
2560 pediatric population: single-center experience. *ASAIO J*. 2006;52:513-6.

2561 280. Sung K, Lee YT, Park PW, et al. Improved survival after cardiac arrest using emergent
2562 autoprimer percutaneous cardiopulmonary support. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:651-6.

2563 281. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, et al. Complications of extracorporeal life support
2564 systems using heparin-bound surfaces. The risk of intracardiac clot formation. *J Thorac Cardiovasc*
2565 *Surg*. 1995;110:843-51.

2566 282. Borowiec J, Thelin S, Bagge L, Hultman J, Hansson HE. Decreased blood loss after
2567 cardiopulmonary bypass using heparin-coated circuit and 50% reduction of heparin dose. *Scand J*
2568 *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;26:177-85.

2569 283. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Chatterjee S, Sosnowski A, Firmin RK. Extracorporeal
2570 membrane oxygenation with lepirudin anticoagulation for Wegener's granulomatosis with heparin-
2571 induced thrombocytopenia. *ASAIO J*. 2005;51:477-9.

2572 284. Koster A, Weng Y, Bottcher W, et al. Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a
2573 patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1865-67.

2574 285. Mejak B, Giacomuzzi C, Heller E, et al. Argatroban usage for anticoagulation for ECMO on a post-
2575 cardiac patient with heparin-induced thrombocytopenia. *J Extracorp Technol.* 2004;36:178-81.

2576 286. Brunet F, Mira JP, Belghith M, et al. Effects of aprotinin on hemorrhagic complications in ARDS
2577 patients during prolonged extracorporeal CO2 removal. *Intens Care Med.* 1992;18:364-7.

2578 287. Downard CD, Betit P, Chang RW, et al. Impact of AMICAR on hemorrhagic complications of
2579 ECMO: a ten-year review. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1212-6.

2580 288. van der Staak FH, de Haan AF, Geven WB, Festen C. Surgical repair of congenital diaphragmatic
2581 hernia during extracorporeal membrane oxygenation: hemorrhagic complications and the effect of
2582 tranexamic acid. *J Pediatr Surg.* 1997;32:594-9.

2583 289. Wilson JM, Bower LK, Fackler JC, et al. Aminocaproic acid decreases the incidence of intracranial
2584 hemorrhage and other hemorrhagic complications of ECMO. *J Pediatr Surg.* 1993;28:536-41.

2585 290. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid
2586 (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1610-3.

2587 291. Sahlman A, Ahonen J, Salo JA, Ramo OJ. No impact of a leucocyte depleting arterial line filter on
2588 patient recovery after cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:558-63.

2589 292. Chevuru SC, Sola MC, Theriaque DW, et al. Multicenter analysis of platelet transfusion usage
2590 among neonates on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics.* 2002;109:e89.

2591 293. Stallion A, Cofer BR, Rafferty JA, Ziegler MM, Ryckman FC. The significant relationship between
2592 platelet count and haemorrhagic complications on ECMO. *Perfusion.* 1994;9:265-9.

2593 294. Dohner ML, Wiedmeier SE, Stoddard RA, et al. Very high users of platelet transfusions in the
2594 neonatal intensive care unit. *Transfusion.* 2009;49:869-72.

2595 295. Marasco SF, Prevolos A, Lim K, Salamonsen RF. Thoracotomy in adults while on ECMO is
2596 associated with uncontrollable bleeding. *Perfusion.* 2007;22:23-6.

2597 296. Preston TJ, Olshove VF, Ayad O, Nicol KK, Riley JB. Novoseven use in a non-cardiac pediatric
2598 ECMO patient with uncontrolled bleeding. *J. Extracorp Technol.* 2008;40:123-6.

2599 297. Verrijckt A, Proulx F, Morneau S, Vobecky S. Activated recombinant factor VII for refractory
2600 bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1812-3.

2601 298. Niebler RA, Punzalan RC, Marchan M, Lankiewicz MW. Activated recombinant factor VII for
2602 refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.*
2603 2010;11:98-102.

2604 299. Swaminathan M, Shaw AD, Greenfield RA, Grichnik KP. Fatal thrombosis after factor VII
2605 administration during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*
2606 2008;22:259-60.

2607 300. von Heymann C, Ziemer S, Kox WJ, Spies C. Caveat against the use of feiba in combination with
2608 recombinant factor viia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1667-8.

2609 301. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome
2610 after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:11-7.

2611 302. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary
2612 artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins.
2613 *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2326-32.

2614 303. Folliguet TA, Villa E, Vandeneiden F, Laborde F. Coronary artery bypass graft with minimal
2615 extracorporeal circulation. *Heart Surg Forum.* 2003;6:297-301.

2616 304. Beholz S, Zheng L, Kessler M, Rusche M, Konertz W. A new PRECiSe (priming reduced
2617 extracorporeal circulation setup) minimizes the need for blood transfusions: first clinical results in
2618 coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2005;8:E132-5.

2619 305. Vohra HA, Whistance R, Modi A, Ohri SK. The inflammatory response to miniaturised
2620 extracorporeal circulation: a review of the literature. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:707042.

2621 306. Svitek V, Lonsky V, Mandak J, et al. No clear clinical benefit of using mini-invasive extracorporeal
2622 circulation in coronary artery bypass grafting in low-risk patients. *Perfusion.* 2009;24:389-95.

2623 307. Immer FF, Ackermann A, Gyax E, et al. Minimal extracorporeal circulation is a promising
2624 technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1515-21.

2625 308. Castiglioni A, Verzini A, Pappalardo F, et al. Minimally invasive closed circuit versus standard
2626 extracorporeal circulation for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:586-91.

2627 309. Just SS, Muller T, Albes JM. Minimized closed circuit/centrifugal pump extracorporeal
2628 circulation: an effective aid in coronary bypass operations in Jehovah's Witnesses. *Interact*
2629 *Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:124-5.

2630 310. Brest van Kempen AB, Gasiorek JM, Bloemendaal K, Storm van Leeuwen RP, Bulder ER. Low-
2631 prime perfusion circuit and autologous priming in CABG surgery on a Jehovah's Witness: a case
2632 report. *Perfusion.* 2002;17:69-72.

2633 311. van Boven WJ, Gerritsen WB, Waanders FG, Haas FJ, Aarts LP. Mini extracorporeal circuit for
2634 coronary artery bypass grafting: initial clinical and biochemical results: a comparison with
2635 conventional and off-pump coronary artery bypass grafts concerning global oxidative stress and
2636 alveolar function. *Perfusion.* 2004;19:239-46.

2637 312. Abdel-Rahman U, Ozaslan F, Risteski PS, et al. Initial experience with a minimized extracorporeal
2638 bypass system: is there a clinical benefit? *Ann Thorac Surg.* 2005;80:238-43.

2639 313. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a
2640 prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1396-400.

2641 314. Huybregts RA, Morariu AM, Rakhorst G, et al. Attenuated renal and intestinal injury after use of
2642 a mini-cardiopulmonary bypass system. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1760-6.

2643 315. Kamiya H, Kofidis T, Haverich A, Klima U. Preliminary experience with the mini-extracorporeal
2644 circulation system (Medtronic resting heart system). *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:680-2.

2645 316. Liebold A, Khosravi A, Westphal B, et al. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on
2646 cerebral tissue oxygenation and microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:268-76.

2647 317. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, et al. Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on
2648 hemostasis in coronary artery bypass grafting: analysis of inflammatory response and hemodilution.
2649 ASAIO J. 2008;54:207-9.

2650 318. Perthel M, El-Ayoubi L, Bendisch A, Laas J, Gerigk M. Clinical advantages of using mini-bypass
2651 systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical
2652 perspective. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31:1070-5.

2653 319. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing
2654 coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra system or with a
2655 standard cardiopulmonary bypass. Am Heart J. 2006;151:98.

2656 320. Kofidis T, Baraki H, Singh H, et al. The minimized extracorporeal circulation system causes less
2657 inflammation and organ damage. Perfusion. 2008;23:147-51.

2658 321. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, et al. Comparison of minimally invasive closed circuit
2659 extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique
2660 in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. Eur J Cardiothorac
2661 Surg. 2005;28:127-32.

2662 322. Benedetto U, Luciani R, Goracci M, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney
2663 injury in coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg. 2009;88:529-35.

2664 323. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following
2665 coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. Eur J Cardiothorac Surg.
2666 2002;22:527-33.

2667 324. Pappalardo F, Corno C, Franco A, et al. Reduction of hemodilution in small adults undergoing
2668 open heart surgery: a prospective, randomized trial. Perfusion. 2007;22:317-22.

2669 325. Borrelli U, Al-Attar N, Detroux M, et al. Compact extracorporeal circulation: reducing the surface
2670 of cardiopulmonary bypass to improve outcomes. Surg Technol Int. 2007;16:159-66.

2671 326. Lau CL, Posther KE, Stephenson GR, et al. Mini-circuit cardiopulmonary bypass with vacuum
2672 assisted venous drainage: feasibility of an asanguineous prime in the neonate. Perfusion.
2673 1999;14:389-96.

2674 327. Bevilacqua S, Matteucci S, Ferrarini M, et al. Biochemical evaluation of vacuum-assisted venous
2675 drainage: a randomized, prospective study. Perfusion. 2002;17:57-61.

2676 328. Wang S, Woitas K, Clark JB, Myers JL, Undar A. Clinical real-time monitoring of gaseous
2677 microemboli in pediatric cardiopulmonary bypass. Artif Organs. 2009;33:1026-30.

2678 329. Win KN, Wang S, Undar A. Microemboli generation, detection and characterization during CPB
2679 procedures in neonates, infants, and small children. ASAIO J. 2008;54:486-90.

2680 330. Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, Blackburn N, Stump DA. Does vacuum-assisted venous drainage
2681 increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass? Ann Thorac Surg. 2002;74:2132-7.

2682 331. Norman MJ, Sistino JJ, Acsell JR. The effectiveness of low-prime cardiopulmonary bypass circuits
2683 at removing gaseous emboli. J Extracorp Technol. 2004;36:336-42.

2684 332. Carrier M, Cyr A, Voisine P, et al. Vacuum-assisted venous drainage does not increase the
2685 neurological risk. Heart Surg Forum. 2002;5:285-8.

2686 333. Willcox TW. Vacuum-assisted venous drainage: to air or not to air, that is the question. Has the
2687 bubble burst? *J Extracorpor Technol.* 2002;34:24-8.

2688 334. Mueller XM, Tevaearai HT, Horisberger J, et al. Vacuum assisted venous drainage does not
2689 increase trauma to blood cells. *ASAIO J.* 2001;47:651-4.

2690 335. Willcox TW, Mitchell SJ, Gorman DF. Venous air in the bypass circuit: a source of arterial line
2691 emboli exacerbated by vacuum-assisted drainage. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1285-9.

2692 336. Colangelo N, Torracca L, Lapenna E, et al. Vacuum-assisted venous drainage in extrathoracic
2693 cardiopulmonary bypass management during minimally invasive cardiac surgery. *Perfusion.*
2694 2006;21:361-5.

2695 337. Cirri S, Negri L, Babbini M, et al. Haemolysis due to active venous drainage during
2696 cardiopulmonary bypass: comparison of two different techniques. *Perfusion.* 2001;16:313-8.

2697 338. Mathews RK, Sistino JJ. In-vitro evaluation of the hemolytic effects of augmented venous
2698 drainage. *J Extracorpor Technol.* 2001;33:15-8.

2699 339. Ahlberg K, Sistino JJ, Nemoto S. Hematological effects of a low-prime neonatal cardiopulmonary
2700 bypass circuit utilizing vacuum-assisted venous return in the porcine model. *J Extracorpor Technol.*
2701 1999;31:195-201.

2702 340. Ranucci M, Balduini A, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. A systematic review of biocompatible
2703 cardiopulmonary bypass circuits and clinical outcome. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1311-9.

2704 341. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following
2705 cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:892-7.

2706 342. Walpoth BH, Amport T, Schmid R, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass: quality
2707 assessment of hemoconcentrated blood. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;42:162-9.

2708 343. Van Norman GA, Patel MA, Chandler W, Vocelka C. Effects of hemofiltration on serum aprotinin
2709 levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14:253-6.

2710 344. Kuntz RA, Holt DW, Turner S, Stichka L, Thacker B. Effects of conventional ultrafiltration on renal
2711 performance during adult cardiopulmonary bypass procedures. *J Extracorpor Technol.* 2006;38:144-
2712 53.

2713 345. Babka RM, Petress J, Briggs R, Helsal R, Mack J. Conventional haemofiltration during routine
2714 coronary bypass surgery. *Perfusion.* 1997;12:187-92.

2715 346. Tirilomis T, Friedrich M, Sirbu H, Aleksic I, Busch T. Intraoperative hemofiltration in adults:
2716 prevention of hypercirculatory syndrome? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005;13:17-9.

2717 347. Raman JS, Hata M, Bellomo R, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass for high risk
2718 adult cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 2003;26:753-7.

2719 348. Zahoor M, Abbass S, Khan AA, Ahmad SA. Modified ultrafiltration: role in adult cardiac surgical
2720 haemostasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19:49-54.

2721 349. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces
2722 morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation.*
2723 2001;104:I253-9.

2724 350. Tallman RD, Dumond M, Brown D. Inflammatory mediator removal by zero-balance
2725 ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2002;17:111-5.

2726 351. Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al. Influence of combined zero-balanced and modified
2727 ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J*
2728 *Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13:285-91.

2729 352. Sirbu H, Busch T, Buhre W, Hilgers RD, Autschbach R. Influence of venous drainage and
2730 hemofiltration on hypercirculatory instability after high volume crystalloid cardioplegia during
2731 coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2005;46:539-49.

2732 353. Scher KS, Coil JA. Effects of oxidized cellulose and microfibrillar collagen on infection. *Surgery*.
2733 1982;91:301-4.

2734 354. Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, et al. Comparative study of microfibrillar collagen hemostat
2735 (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc*
2736 *Surg*. 2003;126:666-70.

2737 355. Robicsek F. Microfibrillar collagen hemostat in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*.
2738 2004;127:1228.

2739 356. Ortel TL, Mercer MC, Thames EH, Moore KD, Lawson JH. Immunologic impact and clinical
2740 outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. *Ann Surg*. 2001;233:88-96.

2741 357. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study
2742 of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical
2743 hemostasis. *J Am Coll Surg*. 2007;205:256-65.

2744 358. Oz MC, Cosgrove DM, Badduke BR, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in
2745 cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1376-82.

2746 359. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix
2747 sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1520-6.

2748 360. The CoStasis Multi-center Collaborative Writing Committee A novel collagen-based composite
2749 offers effective hemostasis for multiple surgical indications: results of a randomized controlled trial.
2750 *Surgery*. 2001;129:445-50.

2751 361. Codispoti M, Mankad PS. Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy
2752 following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*.
2753 2002;22:200-5.

2754 362. Lumsden AB, Heyman ER. Prospective randomized study evaluating an absorbable cyanoacrylate
2755 for use in vascular reconstructions. *J Vasc Surg*. 2006;44:1002-9.

2756 363. Glickman M, Gheissari A, Money S, Martin J, Ballard JL. A polymeric sealant inhibits anastomotic
2757 suture hole bleeding more rapidly than gelfoam/thrombin: results of a randomized controlled trial.
2758 *Arch Surg* 2002;137:326-32.

2759 364. Coselli JS, Bavaria JE, Fehrenbacher J, et al. Prospective randomized study of a protein-based
2760 tissue adhesive used as a hemostatic and structural adjunct in cardiac and vascular anastomotic
2761 repair procedures. *J Am Coll Surg* 2003;197:243-53.

2762 365. LeMaire SA, Ochoa LN, Conklin LD, et al. Nerve and conduction tissue injury caused by contact
2763 with BioGlue. *J Surg Res*. 2007;143:286-93.

- 2764 366. LeMaire SA, Carter SA, Won T, et al. The threat of adhesive embolization: BioGlue leaks through
2765 needle holes in aortic tissue and prosthetic grafts. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:106-11.
- 2766 367. LeMaire SA, Schmittling ZC, Coselli JS, et al. BioGlue surgical adhesive impairs aortic growth and
2767 causes anastomotic strictures. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1500-6.
- 2768 368. Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection
2769 in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Ann Thorac Surg.*
2770 2001;72:509-14.
- 2771 369. Ngaage DL, Edwards WD, Bell MR, Sundt TM. A cautionary note regarding long-term sequelae of
2772 biologic glue. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:937-8.
- 2773 370. Gu R, Sun W, Zhou H, et al. The performance of a fly-larva shell-derived chitosan sponge as an
2774 absorbable surgical hemostatic agent. *Biomaterials.* 2009;31:1270-7.
- 2775 371. Xie H, Teach JS, Burke AP, et al. Laparoscopic repair of inferior vena caval injury using a chitosan-
2776 based hemostatic dressing. *Am J Surg.* 2009;197:510-4.
- 2777 372. Millner RW, Lockhart AS, Bird H, Alexiou C. A new hemostatic agent: initial life-saving experience
2778 with Celox (chitosan) in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:e13-4.
- 2779 373. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, et al. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway
2780 during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1996;93:2014-8.
- 2781 374. Hattori T, Khan MM, Colman RW, Edmunds LH. Plasma tissue factor plus activated peripheral
2782 mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol*
2783 2005;46:707-13.
- 2784 375. Edmunds LH. The blood-surface interface. In: Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider R,
2785 editors. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer
2786 Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 423-38.
- 2787 376. Gorman RC, Ziats N, Rao AK, et al. Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation
2788 during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1-12.
- 2789 377. Collen D, Lijnen HR, Verstraete M. *Synthetic substrates in clinical blood coagulation assays*
2790 Boston: Martinus Nijhoff; 1980. pp. ix.
- 2791 378. Booth NA, Bachman F. Plasminogen-plasmin system. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes A,
2792 George J, Goldharber S, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* 5th
2793 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 335-64.
- 2794 379. Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W. Activation of fibrinolysis in the pericardial
2795 cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:828-33.
- 2796 380. de Haan J, Schonberger J, Haan J, van Oeveren W, Eijgelaar A. Tissue-type plasminogen activator
2797 and fibrin monomers synergistically cause platelet dysfunction during retransfusion of shed blood
2798 after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:1017-23.
- 2799 381. Tatar H, Cicek S, Demirkilic U, et al. Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann*
2800 *Thorac Surg.* 1993;55:659-61.

2801 382. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery
2802 bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac*
2803 *Cardiovasc Surg.* 2000;119:575-80.

2804 383. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac
2805 surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2009;56:202-12.

2806 384. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamothu BK. Hospital variation in transfusion and
2807 infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med.* 2009;7:37.

2808 385. Maddux FW, Dickinson TA, Rilla D, et al. Institutional variability of intraoperative red blood cell
2809 utilization in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med Qual.* 2009;24:403-411.

2810 386. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian
2811 benchmark study. *Transfusion.* 2007;47:1468-80.

2812 387. Vlaar AP, In der Maur AL, Binnekade JM, Schultz MJ, Juffermans NP. Determinants of transfusion
2813 decisions in a mixed medical-surgical intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Transfus.*
2814 2009;7:106-10.

2815 388. The McDonnell Norms Group Enhancing the use of clinical guidelines: a social norms
2816 perspective. *J Am Coll Surg.* 2006;202:826-36.

2817 389. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines?. A
2818 framework for improvement. *JAMA.* 1999;282:1458-65.

2819 390. Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:695-701.

2820 391. Wolf FA, Way LW, Stewart L. The efficacy of medical team training: Improved team performance
2821 and decreased operating room delays. A detailed analysis of 4,863 cases. *Surgery.* 2010;252:477-83.

2822 392. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, et al. Blood transfusion reduction in cardiac surgery:
2823 multidisciplinary approach at a community hospital. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:532-9.

2824 393. Verma S, Eisses M, Richards M. Blood conservation strategies in pediatric anesthesia.
2825 *Anesthesiol Clin.* 2009;27:337-51.

2826 394. Francis JJ, Stockton C, Eccles MP, et al. Evidence-based selection of theories for designing
2827 behaviour change interventions: using methods based on theoretical construct domains to
2828 understand clinicians' blood transfusion behaviour. *Br J Health Psychol.* 2009;14:625-46.

2829 395. Reddy SM, Talwar S, Velayudam D, et al. Multi-modality blood conservation strategy in open-
2830 heart surgery: an audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:480-2.

2831 396. Murphy MF, Staves J, Davies A, et al. How do we approach a major change program using the
2832 example of the development, evaluation, and implementation of an electronic transfusion
2833 management system. *Transfusion.* 2009;49:829-37.

2834 397. Hughes DB, Ullery BW, Barie PS. The contemporary approach to the care of Jehovah's witnesses.
2835 *J Trauma* 2008;65:237-47.

2836

2837

2838

2839

2840

2841

2842

2843

TASLAK

3

ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIM KAN KULLANIM REHBERİ

Güncellenme Tarihi: Ocak 2014

Hazırlayanlar:

Prof.Dr.Neslihan Alkış¹

Uz.Dr.Reyhan Polat²

Uz.Dr. Dilek Yazıcıoğlu²

Uz.Dr.Çiğdem Yıldırım Güçlü¹

Uz.Dr.Ahmet Onat Bermende¹

¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İçindekiler:

3.1. Amaç

3.2. Yöntem

3.3. Kan transfüzyonu odaklı anestezi öncesi değerlendirme

2867 **3.4. İntraoperatif kan transfüzyonu**

2868 **3.5. Post-operatif Kan Kullanım Kılavuzu**

2869 **3.6. Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Kullanım Kılavuzu**

2870

2871 **3.1. Amaç**

2872 Kan ve kan bileşenlerinin kaynağı sınırlıdır, kan transfüzyonu başta enfeksiyon olmak üzere birçok risk
2873 içermektedir ve maliyeti yüksektir. Bu kılavuz kan transfüzyonu pratiği için kanıta dayalı öneriler
2874 sunmaktadır ve “Kan bileşenlerinin sınırlı kullanılması” prensibi benimsenmiştir. Kan transfüzyonu
2875 terimi hastaya kan bileşenlerinin (tam kan, eritrosit konsantresi, taze donmuş plazma, trombosit
2876 konsantresi, kriyopresipitat) ve koagülasyon faktör konsantrelerinin verilmesini içerir. Kan
2877 bileşenlerinin uygun kullanımı; güvenli kan bileşenlerinin transfüzyonu dışındaki diğer tüm yöntemler
2878 ile önlenemeyen ya da tedavi edilemeyen durumlarda, kan bileşeni transfüzyonu yapılmasıdır.

2879 **3.2. Yöntem**

2880 Anesteziyoloji ve Yoğun bakım’da kan transfüzyonu ile ilgili soru-sorunlar tesbit edildikten sonra ilgili
2881 tıbbi literatür araştırılmıştır. Kılavuzun sunumu bir sorunun ortaya konulması ve bu soru ile ilgili
2882 önerinin ve kanıt düzeyinin belirtilmesinin ardından konu ile ilgili kanıtların tartışılması şeklindedir.
2883 Kanıtlar GRADE system Guyatt ve ark. 2006 göre kıymetlendirilmiştir (1). Kılavuzun önerileri elektif ya
2884 da acil cerrahi işlemlerde erişkin ve çocuklara (yenidoğan hariç) yapılan kan transfüzyonları ile ilgilidir.
2885 Aneztezi ve Yoğun Bakımda Kan Kullanım Kılavuzu preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönem
2886 ve yoğun bakım olarak 4 bölüme ayrılmıştır.

2887 **3.3. Kan transfüzyonu odakli anestezi öncesi değerlendirme**

2888 **SORU: Anestezi öncesi değerlendirmenin özellikleri nedir, ne zaman yapılmalıdır?**

ÖNERİ Anestezi öncesi değerlendirmede hasta ve aile öyküsü alınmalı, önceki hastalık kayıtları incelenmeli ve hasta muayene edilmelidir. Değerlendirme özellikle hemostatik fonksiyon ve anemi üzerinde odaklanmalıdır. Değerlendirme gerekli olabilecek tanı-tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için planlanan ameliyattan ideal olarak 30 gün önce yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

2889

2890 Ayrıntılı anestezi öncesi değerlendirme, hemoraji riskinin ve hastanın klinik özellikleri ile birlikte
2891 cerrahi işleme bağlı transfüzyon ihtiyacının belirlenmesine yönelik olmalıdır. Hemoraji riski ve
2892 transfüzyon öngörülen durumlarda, anestezi planı kanamanın ve transfüzyon ihtiyacının azaltılmasını
2893 sağlayan anestezi yöntemlerini içermelidir (2-5)

2894 **3.3.1. Hemostatik fonksiyon**

2895 **SORU: Hemostatik fonksiyonun değerlendirilmesi için hangi kanama testleri**
2896 **yapılmalıdır?**

ÖNERİ (6-8)

1-Ameliyat sonrası kanamanın tahmin edilebilmesi için bütün hastalarda ameliyattan veya invazif girişimden önce koagülasyon testleri yapılması önerilmez (**Kanıt düzeyi: IIIB**).

2- Hastanın öyküsünde spontan kanama, travma sonrası kanama, ameliyat sonrası kanama, antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımı sorgulanmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIIC**).

3- Kanama öyküsü negatif ise kanama testleri gerekli değildir (**Kanıt düzeyi: IIIC**).

4- Ameliyattan veya invazif girişimlerden önce (tanısal endoskopiler hariç) trombosit sayımı yapılması tavsiye edilir.

5- Kanama öyküsü pozitif ise veya klinik olarak belirgin bir bozukluk varsa (karaciğer, böbrek hastalığı gibi) ayrıntılı kanama testleri yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIIC**).

2897 Kanama riskini değerlendirmek için yaygın kullanılan standart testler: protrombin zamanı (PT), aktive
2898 parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombosit sayımıdır. İleri laboratuvar testleri: fibrinojen ve
2899 koagülasyon faktörleri [von Willebrand faktör(vWF), faktör II, faktör VIII, Faktör IX, faktör X, faktörXI],
2900 kanama zamanı ve trombosit fonksiyon testleridir (9-11). Ameliyat veya invazif girişim (biyopsi,
2901 santral venöz kateterizasyon, lomber ponksiyon, nefrostomi, femoral arteriografi) yapılacak
2902 hastalarda anormal koagülasyon parametrelerinin sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen
2903 araştırmaların sonuçlarına göre istenmeyen sonuçların ortaya çıkması ile bir eşik trombosit sayısı,
2904 fibrinojen düzeyi ve International Normalized Ratio (INR) düzeyi tanımlayacak kanıt elde
2905 edilememiştir (11-25).

2906 **SORU: Hemostatik fonksiyonu desteklemek amacı ile kan bileşenleri profilaktik**
2907 **kullanılmalı mıdır?**

ÖNERİ (25-29)

Faktör eksikliği tespit edilen hastalarda, eksik olan faktörün replasmanı yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IA**).

ÖNERİ (30, 31)

Kardiyovasküler cerrahide profilaktik TDP kullanımı önerilmez (**Kanıt düzeyi: IIB**).

2908
2909 Hemostatik fonksiyonu desteklemek amacı ile kan ürünlerinin profilaktik kullanımını araştıran
2910 çalışmalarda taze donmuş plazmanın preoperatif kullanılmasının yararı gösterilememiştir, kritik
2911 hastalarda ise taze donmuş plazma kullanımının enfeksiyon riskini arttırdığı izlenmiştir (30, 31).
2912 Kriyopresipitat ve fibrinojenin profilaktik kullanımı ile ilgili araştırma yoktur.

2913 **SORU: Trombositopenisi olan hastaya profilaktik trombosit verilmeli midir?**

ÖNERİ (32-39)

1-Majör cerrahi veya lomber ponksiyon, epidural anestezi, karaciğer biyopsisi, biyopsili endoskopi, santral venöz kateter yerleştirilmesi gibi invazif işlemlerden önce trombosit sayısı $50 \times 10^9 / L$ 'in üzerine yükseltilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

2-Beyin cerrahisi, göz cerrahisi gibi kritik bölgelerin ameliyatlarından önce trombosit sayısı $100 \times$

10⁹/ L altında ise profilaktik trombosit verilmelidir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

3-Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda kanama riski yüksekse profilaksi yapılabilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

2914 **SORU: Trombositopenisi olan hasta da kanamanın tedavisi amacı ile trombosit hangi**
2915 **koşullarda verilimelidir?**

ÖNERİ (32-34, 38,40-42)

1-Kanayan cerrahi hastada trombosit sayısı 50 X 10⁹/ L'nin altında ise genellikle trombosit verilmesi gerekir. Trombosit sayısı 100 X 10⁹/ L'nin üstünde ise nadiren trombosit vermek gerekir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

2-Masif transfüzyonda transfüze edilen eritrosit hacmi kan hacminin iki katını geçtiğinde trombosit sayısının 50 X 10⁹/ L olması istenir; bu nedenle aktif kanaması olanlarda ise trombosit sayısı 75 X 10⁹/ L değerinin üzerine çıkarılmalıdır. Multitravma hastalarında ve santral sinir sisteminin lezyonlarında daha yüksek trombosit sayısı önerilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

3- Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda kanama varsa, altta yatan nedenin tedavisi ve koagülasyon faktörlerinin yükseltilmesinin yanı sıra trombosit sayısını 50 X 10⁹/ L'nin üzerinde tutulması akılcı olabilir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

2916

2917 **SORU: Trombosit fonksiyon bozukluklarında trombosit verilir mi?**

ÖNERİ (36,38)

Kalıtsal ya da edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarında kanama riski yüksek ameliyatlardan önce veya preoperatif kanama varsa trombosit sayısına bakılmaksızın trombosit verilir Pıhtılaşma bozukluğu tespit edilirse, eksik olan faktörün replasmanı yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi : IIC)**.

2918

2919 Trombosit sayısının 150 X 10⁹/L'nin altında olması trombositopenidir. Dolaşan trombositlerin
2920 fonksiyonunun bozuk olması trombastenidir. Trombositopeni veya trombasteni hafif cilt
2921 kanamalarından fatal kanamalara varan değişik derecelerde kanamalara neden olabilir (11, 12, 17,
2922 21, 43). Kanama için standart risk taşıyan hastalarda trombosit transfüzyon eşiğini (10 X 10⁹/L ve 20 X
2923 10⁹/L) karşılaştıran kanıt düzeyi : IIB araştırmada fark gösterilememiştir. CBO 2012 kılavuzunda
2924 kanamayı tetikleyebilecek durumların varlığında trombosit transfüzyon eşiğinin 20 X10⁹/L ve
2925 antikoagülan tedavi kullanılıyorsa trombosit transfüzyon eşiğinin 50 X 10⁹/L olması gerektiği
2926 savunulmaktadır (44). Santral kateter yerleştirilmesi sırasında trombosit sayısı < 50 X 10⁹/L olduğunda
2927 minör kanama olduğu bildirilmiştir (45). Girişimsel işlemler sırasında trombosit transfüzyonu ile ilgili
2928 tüm bu kanıtlar karşılaştırmalı araştırmalara ait değildir ve/veya uzman görüşüdür.

2929 **SORU: Rekombinan Aktive Faktör VII'nin (rFVIIa) endikasyonu nedir?**

ÖNERİ (38, 32, 46-51)

1- İnhibitörlü Hemofili A ve B hastalarında perioperatif profilaksi veya kanama tedavisinde **(Kanıt düzeyi : IIC)**.

2-Edinsel hemofilide, edinsel Faktör VII eksikliğinde **(Kanıt düzeyi : IIC)**.

3-Trombosit transfüzyonuna dirençli Glanzmann trombastenisinde (herediter trombosit fonksiyon

bozukluğu, GPIIb IIIa eksiktir) kullanılır (**Kanıt düzeyi : IIC**).

2930

2931 Rekombinan Aktive Faktör VII ile ilgili araştırmalarda kan kaybı, transfüzyon ihtiyacı ve
2932 tromboembolik olaylar araştırılmıştır. Bu araştırmaların hasta sayıları yeterli değildir ve majör
2933 kanamalarda hemostatik ilaç olarak etkinliği gösterilememiştir (48 56,43,52). Arteriyel
2934 tromboembolik komplikasyonlar nedeni ile kullanımı her hastada ayrı değerlendirilmelidir (49,
2935 57,46,53).

2936 **SORU: Desmopresin kullanım endikasyonu nedir?**

ÖNERİ (54-58)

1-Kalıtsal kanama bozukluğu olmayan hastalarda kullanımını destekleyecek kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi : IC**).

2-Kardiyak cerrahide allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaz (**Kanıt düzeyi : IA**).

3-Intravenöz desmopresin uygulanmasından sonra von Willebrand faktör, faktör VIII ve plasminojen düzeyi artar (**Kanıt düzeyi : IA**).

2937

2938 Desmopresin kullanımının perioperatif kan kaybını azalttığı gösterilmemiştir, rutin kullanımı
2939 önerilmemektedir.

2940 **SORU: Antitrombin III kullanım endikasyonu nedir?**

ÖNERİ (59-61)

Sadece kalıtsal antitrombin III eksikliği olanlarda hemostaz-tromboz dengesi bozursa Antitrombin III kullanılır (**Kanıt düzeyi : IIC**).

2941

2942 **SORU: Koagülasyon bozukluğu olan hastalarda cerrahiden önce önerilen faktör tedavisi**
2943 **nedir?**

2944 Tablo: Kalıtsal kanama bozukluklarında cerrahiden önce önerilen faktör tedavisi (62).

Eksik Faktör	Hemostatik Kan Düzeyi	Doz	Taze Donmuş Plazma (ml/kg)
Fibrinogen	100 mg/dl	20-30 mg/kg	15-20
Protrombin	20-30	Protrombin Kompleks Konsantresi 20-30 İÜ/kg	15-20
Faktör V	10-15 İÜ	-	15-20
Faktör VII	10-15 İÜ	30-40 İÜ/kg	-
Faktör VIII	>30 İÜ	50-100 İÜ/kg	-
Faktör IX	>30 İÜ	50-100 İÜ/kg	-
Faktör X	10-15 İÜ	Protrombin Kompleks	15-20

		Konsantresi 20-30 İÜ/kg	
Faktör XI	5-10 İÜ	15-20 İÜ/kg	15-20

2945

2946

2947 **SORU: Hastanın kullandığı hemostatik fonksiyonu etkileyen ilaçlar ile ilgili genel**
2948 **prensipler nelerdir?**

2949 Trombosit fonksiyonunu inhibe eden aspirin, klopidoğrel, dipiridamol, tiklopidin, abciximab gibi
2950 ilaçların yanı sıra, nonsteroid antiinflatuvar ilaçların da anti-platelet etkileri vardır.

ÖNERİ (63)

Antiagregan ilaç kullanımını ortaya çıkartacak şekilde hastanın kullandığı ilaçlar incelenmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**).

2951 **SORU: Aspirin, Klopidoğrel kullanan hastaya yaklaşım nasıl olmalıdır?**

ÖNERİ (64-71)

1-Antiagregan ve antiinflatuvar ilaçların etkisi geri döndürülemez bu nedenle planlanan cerrahiden belirli süre önce kesilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
2-Aspirin kullanımı çoğu girişimde hayatı tehdit eden kanamaya yol açmaz. Ancak beyin cerrahisi, intraoküler cerrahi gibi kapalı alanların cerrahisinden 5-10 gün önce kesilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
3- Koroner arter cerrahisinde klopidoğrel en az 5 gün önce kesilmeli (**Kanıt düzeyi: IA**).
4- Yakın zamanda inme geçiren veya son 12 ay içinde ilaç salınlımlı stent, son 6 hafta içinde metal stent uygulanan hastalar da ise klopidoğrel kesilmesi ve kesilmesinin zamanlaması tromboz riski ve kanama riski arasındaki denge her hastada ayrı ayrı değerlendirilerek uygulanmalıdır

2952

Aspirin, Klopidoğrel

2954 Hemostazı etkileyen ilaçların kesilme zamanının mortalite, morbidite ve kan transfüzyonu ihtiyacı
2955 üzerindeki etkileri araştırılmıştır. (Bkz. kardiyovasküler cerrahi)

2956 Nonkardiyak cerrahiden önce aspirin, sadece kanama riski aspirin kesilmesinin oluşturabileceği
2957 kardiyovasküler riskten daha önemli ise kesilmelidir (spinal ve epidural anestezi dahil) (72, 73).
2958 Nonkardiyak cerrahide klopidoğrel monoterapisinin kesilme zamanlaması ile ilgili güvenilir yayın
2959 yoktur.

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar

2961 Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kesilmesi ile ilgili araştırmalar kalça artroplastisi
2962 ameliyatlarından elde edilmiştir (74- 76). Bunlara göre NSAİİ ameliyattan önce devam eden
2963 hastalarda ameliyatta ve ameliyat sonrasında, 2 hafta önce kesen hastalar veya hiç kullanmayan
2964 hastalara kıyasla daha fazla kanama görülmüş ve transfüzyon ihtiyacı olmuştur.

2965 **SORU: Glikoprotein reseptör inhibitörü kullananlarda acil cerrahi girişim gerektiğinde**
2966 **ne yapılabilir?**

ÖNERİ (77)

GP IIb/IIIa inhibitörüne bağlı trombositopatisi olan hastalarda acil cerrahi girişim sırasında çok sayıda trombosit konsantresi vermek gerekebilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

2967

2968 Abciximab, epitifibatid ve tirofiban, glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini bloke eder ve fibrinojen
2969 reseptör antagonisti gibi etki ederler. Bu ilaçların kesilmesinden sonra trombosit sayısı günde $>20 \times 10^9/L$ artar. Trombosit transfüzyonu sadece ciddi ve acil kanamalarda verilir (78). Bu ilaçlar
2970 kullanılırken her tür nöroaksiyal blok kontraendikedir (79).

2972

2973 **SORU: Oral antikoagülan kullanan hastada yaklaşım nasıl olmalıdır?**

ÖNERİ

1-Oral antikoagülan tedavi (varfarin) ameliyattan en az 4 gün önce kesilmeli ve PT, INR'nin normale dönmesi K vitamin ile sağlanmalıdır (77) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
2- Acil cerrahi girişimler için hastalara protrombin kompleksi verilmesi ilk seçenektir buna olanak yoksa taze donmuş plazma verilebilir (38, 60, 78, 80-84) (**Kanıt düzeyi: IIC**).

2974

2975 Oral antikoagülan tedavinin ameliyattan önce devam edilmesi, heparin ile köprü tedavisi yapılarak
2976 veya yapılmaksızın kesilmesi kanıt düzeyi yüksek bir derleme ile araştırılmıştır (77). Bu derlemede
2977 hastalar arasında arteriyel tromboembolizm ve inme farkı bulunamamıştır. Aynı derlemede dış
2978 çekimi, artrosentez, katarakt cerrahisi, biyopsili endoskopi, kolonoskopi ve benzeri işlemlerde majör
2979 kanamanın nadir olduğu ve varfarinin bu tip işlemler için kesilmesinin gerekmediği bildirilmiştir.
2980 Majör cerrahi girişimlerden önce ise varfarin kesilmesi unfraksiyone heparin (UFH) veya düşük
2981 moleküler ağırlıklı heparin (LMVH) ile köprü tedavisine başlama kararı hastanın tromboemboli-
2982 kanama riski ilgili kılavuzlara göre (85) değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

2983

2984 **SORU: Heparin ve Trombolitik ilaç kullanan hastalarda yaklaşım nasıl olmalıdır?**

ÖNERİ(65, 86-89)

1-Tedavi dozunda heparin alanların ameliyatta ve ameliyat sonrası kanama riski yüksektir. Cerrahi UFH kullananlarda 6 saat, LMWH alanlarda 12 saat ertelenmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
2- Acil cerrahi girişimlerde heparinin etkisi protamin sülfat ile geri döndürülür (**Kanıt düzeyi: IIC**).
3- Heparin tedavisi gerekiyorsa 12 saat sonra tekrar başlanabilir.
4- Trombolitik ilaç kullananlarda cerrahi ertelenmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

2985

2986 Düşük doz UFH kullanımının cerrahi ve anesteziye kanamaya yol açma olasılığı düşüktür. Yine de bu
2987 hastalarda spinal anestezi ve beyin cerrahisi 6 saat ertelenmelidir (86).

2988 **SORU: Bitkisel ilaçlar kullanan hastalarda yaklaşım nasıl olmalıdır?**

ÖNERİ (90-92)

Bitkisel ilaçların çoğu kanamayı etkiler. Etki sürelerine bağlı olarak ameliyattan önce kesilmeleri gereklidir (**Kanıt düzeyi : IIC**).

Sarımsak varfarinin etkisini uzatır, 7 gün önce kesilmelidir (**Kanıt düzeyi : IIC**).

Ginko biloba antiplatelet etkilidir 36 saat önce kesilmelidir (**Kanıt düzeyi : IIC**).

Ginseng antiplatelet etkilidir, 7 gün önce kesilmelidir (**Kanıt düzeyi : IIC**).

2989

2990 **3.3.2. Anemi**

2991 Dünya sağlık örgütü anemiyi erkeklerde <13 g/ dl hemoglobin, kadınlarda <12g/dl hemoglobin olarak
2992 tanımlamıştır.

2993 **3.3.2.1. Akut kan kaybı**

2994 Semptomlar ve klinik bulgular, kanamanın hızına ve miktarına göre değişir. Susuzluk hissi, taşikardi,
2995 ciltte solukluk, terleme, hipotansiyon, nabız basıncının düşmesi, solunum hızının artması, idrar akım
2996 hızının düşmesi, huzursuzluk, konfüzyon görülebilir.

2997 **3.3.2.2. Kronik anemi**

2998 Aneminin non-spesifik bulguları: yorgunluk, baş dönmesi, nefes darlığı, baş ağrısı, bileklerde şişlik,
2999 anjının şiddetinin artmasıdır. Altta yatan hastalığa ait şikayetler olabilir. Beslenme yetersizliği, ilaç
3000 kullanımı, hemoglobinopatilerle ilgili aile öyküsü, enfeksiyona ait şikayetler, obstetrik hikaye, vaginal
3001 kanama, hipermenore, dış eti kanaması, üriner kanama, epistaksis, purpura, diyare, üst
3002 gastrointestinal kanama, melena, kilo kaybı pre anestezi değerlendirilmede sorgulanmalıdır.
3003 Muayenede: soluk muköz membranlar, takipne, taşikardi, boyun ven dolgunluğu, kalpte üfürümler,
3004 bileklerde ödem, postural hipotansiyon, stomatit, sarılık, purpura, ekimoz, lenfadenopati,
3005 hepatosplenomegali, bacaklarda ülserler, kemik deformiteleri ve nörolojik bulgular araştırılmalıdır.
3006 Öykü ve muayenenin ardından kan sayımı yapılır. Anemi tespit edilen hasta aneminin etiyolojisinin
3007 araştırılması için ve tedavi planlanması için hematolog/ dahiliye uzmanı/ gastroenterolog ile birlikte
3008 değerlendirilir.

3009 **SORU: Preoperatif anemiye yaklaşım nasıl olmalıdır?**

ÖNERİ (93-95)

Elektif cerrahi girişimlerden önce preoperatif aneminin yönetilmesi için bir plan yapılmalıdır. Bu plan kan yapımında kullanılan elementler, eritropoetin, hacim genişleticiler ve otolog kan toplanmasını içerir (**Kanıt düzeyi: IC**).

3010

3011 Anemiye özel ilgi gösterilmesinin nedeni preoperatif aneminin ameliyat olan hastalarda istenmeyen
3012 sonuçların ortaya çıkması için, bağımsız risk faktörü olmasıdır (96-138). Bu konuda kardiyak ve non-

3013 kardiyak cerrahideki mevcut kanıtlar bu sorunla ilgili iyi kanıt temeli oluşturmaya yeterlidir. Aneminin
3014 bir sonucu olarak perioperatif kan transfüzyonu ihtimali artmaktadır. Perioperatif kan transfüzyonu
3015 özellikle kardiyak cerrahide hastanede kalma süresinin uzaması, mortalite ve yara enfeksiyonu,
3016 sepsis, pnömoni riskinin artması ile sonlanır. Non-kardiyak cerrahide ise transfüzyon ile mortalite
3017 arasında hem ilişki bulan hem de bulamayan araştırmalar mevcuttur (138-165).

3018 **SORU: Preoperatif aneminin düzeltilmesi için neler yapılmalıdır?**

ÖNERİ (7,62)

1-Kardiyak veya non-kardiyak cerrahi planlanan hastalarda, kan transfüzyonunu azaltmak için anemi değerlendirilmeli, tedavi edilmelidir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

2-Majör cerrahi girişimden önce hastanın durumu, preoperatif hemoglobin düzeyi ve demir depoları optimize edilmelidir **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

3019

3020 **3.3.2.3. Transfüzyon ihtiyacının değerlendirilmesi**

3021 Transfüzyondan önce cevaplanması gereken sorular

Cerrahi planlanıyor mu?

Kanama durdu mu? Tekrarlayabilir mi?

Hemoliz devam ediyor mu?

Kan transfüzyonu yapıldığında beklenen iyileşme sağlandı mı?

Kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için kan kaybı azaltılmalı,

Başka tedaviler: sıvı, oksijen verilmesi düşünülmeli,

Hastanın kan transfüzyonu için klinik ve laboratuvar endikasyonu nedir?

Kan transfüzyonunun bu hasta için riski nedir?

Bu hasta için kan transfüzyonunun yararları risklerinden fazla mı?

Kan transfüzyonu yapıncaya kadar ne yapılabilir?

Kan transfüzyon kararı yazılı hale getirildi mi?

3022

3023 Kan transfüzyonu kararı, hemoglobin konsantrasyonu, kan kaybının hız ve miktarına ve hastanın klinik
3024 durumu değerlendirilerek verilir. Hastada oksijenasyonunun azalmasının işaretleri aranır.

3025 **SORU: Akut kan kaybında kan transfüzyonu önerileri nelerdir?**

ÖNERİ (4, 41, 54,166-189)

1- **Anemi yoksa;** %15'den az kan kaybında transfüzyon ihtiyacı olmaz **(Kanıt düzeyi : IC)**.

2-Kan kaybı %15-30 arasında olduğunda transfüzyon sadece daha önceden anemi veya kardiyopulmoner hastalık varsa endikedir **(Kanıt düzeyi : IC)**.

3-Kan kaybı %30-40 olduğunda daha önceden sağlıklı olan bireylerde de transfüzyon ihtiyacı olur **(Kanıt düzeyi : IC)**.

4-Kan kaybı %40' aştığında transfüzyon zorunludur **(Kanıt düzeyi : IC)**.

5-Hemoglobin konsantrasyonu 6 g/dl'nin altında ise hemen her zaman kan transfüzyonu endikasyonu vardır. 6-10 g/dl hemoglobin konsantrasyonu olan hastalarda, hastanın klinik durumu

değerlendirilmelidir **(Kanıt düzeyi : IC)**.

Kronik anemi varsa;

1-Kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda hemoglobin konsantrasyonu <7g/ dl olduğunda kan transfüzyonu yapılır **(Kanıt düzeyi : IC)**.

2- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda hemoglobin konsantrasyonu <10 g/dl olduğunda kan transfüzyonu kararı hastanın yetersiz oksijenizasyon riskine bağlı olarak yapılabilir **(Kanıt düzeyi : IC)**.

3026

3027 **SORU: Elektif cerrahilerden önce hazırlanması gereken kan miktarı nasıl tespit edilir?**

3028 Planlanan ameliyat için gerekli olan kan miktarı her hastanenin daha önceden hazırlamış olduğu

3029 Maksimum Cerrahi Kan İstem Şemalarından tespit edilir.

3030 **SORU: Kan transfüzyonu istemeyen hastalara ne yapılabilir?**

ÖNERİ

İnançları ya da başka nedenlerle kan transfüzyonunu reddeden hastalarda allojenik transfüzyonu azaltmak için uygun terapötik yöntemler hazırlanmalıdır **(Kanıt düzeyi : IIC)**.

3031

3032

3033 **SORU: Otolog kan donasyonu ile ilgili yaklaşım nedir?**

ÖNERİ (54, 190-195)

Otolog kan donasyonu rutin olarak uygulanmamalıdır. Allojenik kan transfüzyonu sayısını azaltır ancak herhangi bir kan transfüzyonu ihtiyacını artırır **(Kanıt düzeyi : IIC)**.

ÖNERİ Otolog kan donasyonu endikasyonları **(Kanıt düzeyi : IC)**.

1-Nadir kan grubu olan hastalar

2-Birçok alloantikoru olan hastalar

3-Özel nedenlerle allojenik transfüzyonu reddeden hastalar

4-Çocuklarda skolyoz cerrahisi

5-Kanama diyatezi olan ancak planlı cerrahi sırasında kanaması olmayan hastalar.

ÖNERİ Otolog kan donasyonu kontraendikasyonları **(Kanıt düzeyi : IC)**.

1-Lökositoz, bakteriyemi veya idrar kateteri varlığı gibi enfeksiyon riskinin olması

2-Unstabil anjina

3-Siyanotik kalp hastalığı

4-Aorta darlığı5-Serebrovasküler hastalık

6-KontROLSÜZ hipertansiyon

7-Epilepsi (Bkz.Kanın Uygun Klinik Kullanım Rehberi)

3034

3035 Belirgin kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı öngörülen hastalarda otolog kan donasyonu yapılabilir.
3036 Planlanan ameliyattan haftalar önce başlanmalıdır. Bu hastaların preoperatif hemoglobin
3037 konsantrasyonunun belirgin olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (190,192). Buna karşın kan
3038 donasyonu yapan ve yapmayan hastalar arasında hemoglobin konsantrasyonu açısından fark
3039 bulmayan yayınlar da vardır (196). Otolog kan hazırlanması allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını
3040 azaltır ancak total olarak kan transfüzyonu ihtiyacını artırır (190, 196). Tüm hastalar için kullanılacak
3041 bir programın parçası olmamalı seçilmiş hastalarda kullanılmalı (191). Hastalar gerektiğinde kendi
3042 kanlarının kullanılacağını bildiğinden daha iyi hissederler (190).

3043 **SORU: Eritropoetin kullanımı ile ilgili yaklaşım nedir?**

3044 Eritropoezi stimüle eden ajanların en bilineni eritropoetindir (EPO). Eritropoezi stimüle eden ajanlar,
3045 solid tümörü olan, hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi ya da radyoterapi alan hastalarda,
3046 hemoglobin konsantrasyonunu belirgin olarak artırır, kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır (197, 198)
3047 **(Kanıt düzeyi : IA)**. Ancak EPO aynı zamanda kanserli hastalarda mortalitede artış ve sağ kalımda
3048 azalma ile ilişkili bulunmuştur (199). Preoperatif kullanımının önerilebilmesi için yeterli kanıt yoktur.

3049

3050 **3.3.3. Pediatrik Hastalar**

3051

3052 **SORU: Pediatrik hastada preoperatif dönemde kan transfüzyonu ile ilgili yaklaşım**
3053 **nasıldır?**

ÖNERİ

- Aneminin erken tanınması ve tedavisi transfüzyon ihtiyacını azaltmak için gereklidir.
- Çocuklarda kan transfüzyonu kararı sadece hemoglobin konsantrasyonuna bakılarak verilmemeli.
Hastanın klinik durumu değerlendirilmeli.
- Volüm yüklenmesi riski olan çocuklarda tam kan yerine eritrosit kullanılmalı

3054

3055 Pediatrik hasta da anemi hastanın yaş grubuna göre olması gerekenin altında hemoglobin
3056 konsantrasyonuna sahip olmasıdır.

3057 Term yenidoğan 18 g/ dl

3058 3 Ay- 6 Yaş 11-12 g/ dl

3059 7- 13 Yaş 13 g/ dl

3060 14 yaş üstü Erişkin değerleri

3061 Diyetle kan üretimi için gerekli olan elementlerin eksik alınması, kronik enfeksiyonların yanı sıra çocuk
3062 hasta grubunda hemoglobinopatiler önemli bir anemi nedenidir.

3063 **Kaynaklar**

- 3064 1- Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of
3065 evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health*
3066 *Serv Res.* 2005; 5(1):25.
- 3067 2- Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 695-701.
- 3068 3- Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk
3069 prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol.* 2008; 140: 496-504.
- 3070 4- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and
3071 Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant
3072 therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on
3073 Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology.* 2006; 105: 198-
3074 208.
- 3075 5- Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia
3076 in the elective surgical patient. *Anesth Analg.* 2005; 101: 1858-61.
- 3077 6- Zahreddine I, Atassi K, Fuhrman C, et al. Impact of prior biological assessment of coagulation
3078 on the hemorrhagic risk of fiberoptic bronchoscopy. *Rev Mal Respir.* 2003; 20: 341-6.
- 3079 7- Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET). Valutazione del rischio
3080 emorragico in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o procedure invasive. SISET; 2007.
- 3081 8- Waters JH. Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook. 1st Ed, Bethesda, MD,
3082 AABB; 2006.
- 3083 9- Federici AB, Castaman G, Thompson A, et al. Von Willebrand disease: clinical management.
3084 *Haemophilia.* 2006; 12: 152-8.
- 3085 10- Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (vWD): evidence-based
3086 diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)
3087 Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008; 14: 171-232.
- 3088 11- Dillon JF, Simpson KJ and Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J*
3089 *Gastroenterol Hepatol.* 1994; 9: 269-71.
- 3090 12- Fisher NC and Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and
3091 coagulopathy--a prospective audit. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 481-5.
- 3092 13- Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW. Central venous
3093 catheterization in patients with coagulopathy. *Arch Surg.* 1992; 127:273-5.
- 3094 14- Howard SC. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and
3095 thrombocytopenia. *JAMA.* 2000 284: 2222-4.
- 3096 15- Mainwaring CJ, Natarajan A, Peckham C, et al. (Untreated thrombocytopenia and lumbar
3097 puncture-related bleeding risk at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL).
3098 In: Poster Presentations, Conference of the British Society for Haematology; April 27–30 1998;
3099 Glasgow, Scotland.
- 3100 16- Martin JH, Rosser CJ, Linebach RF, McCullough DL, Assimos DG. Are coagulation studies
3101 necessary before percutaneous nephrostomy? *Techniques in urology.* 2000; 6: 205-7.
- 3102 17- McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild
3103 hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94: 747-53.
- 3104 18- Misra S, Gyamlani G, Swaminathan S, et al. Safety and diagnostic yield of transjugular renal
3105 biopsy. *J Vasc Interv Radiol.* 2008; 19: 546-51.
- 3106 19- Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with
3107 disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110: 185-8.

- 20- Ruell J, Karuvattil R, Wynn R, Will A. Platelet count has no influence on traumatic and bloody lumbar puncture in children undergoing intrathecal chemotherapy. *Br J Haematol.* 2007; 136: 347-8.
- 21- Vavricka SR, Walter RB, Irani S, Halter J, Schanz U. Safety of lumbar puncture for adults with acute leukemia and restrictive prophylactic platelet transfusion. *Ann Hematol.* 2003; 82: 570-3.
- 22- Weigand K, Encke J, Meyer FJ, et al. Low levels of prothrombin time (INR) and platelets do not increase the risk of significant bleeding when placing central venous catheters. *Medizinische Klinik.* 2009; 104: 331-5.
- 23- Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest.* 1993; 104: 1025-8.
- 24- Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 290-6.
- 25- Keeling D, Tait C, Makris M. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia.* 2008; 14: 671-84.
- 26- Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003.
- 27- Mannucci PM, Franchini M, Castaman G, et al. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus.* 2009; 7: 117-26.
- 28- Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, et al. The Haemate P Surgical Study Group. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1420-30.
- 29- Federici AB, Castaman G, Franchini M, et al. Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand disease: a cohort study on 100 Italian patients. *Haematologica.* 2007; 92: 944-51.
- 30- Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T. The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia.* 2004; 59: 550-8.
- 31- Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med.* 2008; 36: 1114-8.
- 32- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003; 122: 10-23.
- 33- Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of platelets. *Acta Clin Belg.* 2007; 62: 36-47.
- 34- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1870-5.
- 35- Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol.* 2001; 8: 249-54.
- 36- Tosetto A, Balduini CL, Cattane M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2009; 124: e13-8.
- 37- American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology.* 2007; 106: 843-63.
- 38- Liumbruno G, Bennardell F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus.* 2009; 7: 132-50.

- 3154 39- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of
3155 disseminated intravascular coagulation. Britis Committe for Standards in Haematology. Br J
3156 Haematol. 2009; 145: 24-33.
- 3157 40- Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in
3158 patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent
3159 prophylactic platelet transfusion policy. Br J Haematol. 2002; 118: 677-82.
- 3160 41- British Committee for Standard in Haematology. Guidelines on the management of massive
3161 blood loss. Br J Haematol. 2006; 135: 634-41.
- 3162 42- Lev M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol. 2004;
3163 124: 567-76.
- 3164 43- Darcy MD, Kanterman RY, Kleinhoffer MA, et al. Evaluation of coagulation tests as predictors
3165 of angiographic bleeding complications. Radiology. 1996; 198: 741-4.
- 3166 44- Tercan F, Ozkan U, Oguzkur L. US-guided placement of central vein catheters in patients with
3167 disorders of hemostasis. Eur J Radiol. 2008; 65: 253-6.
- 3168 45- Carless PA, Stokes BJ, Moxey AJ, et al. Desmopressin use for minimising perioperative
3169 allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Sys Rev. 2004; 1: CD 001884.
- 3170 46- Gringeri A. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con inibitori dei fattori
3171 plasmatici della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2004
- 3172 47- Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX
3173 inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Br
3174 J Haematol. 2006; 133: 591-605.
- 3175
- 3176 48- Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders: review with
3177 guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'
3178 Organisation. Haemophilia. 2004; 10: 593-628.
- 3179 49- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders:
3180 general aspects of clinical features, diagnosis, and management. Semin Thromb Hemost.
3181 2009; 35: 349-55.
- 3182 50- Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della
3183 coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003.
- 3184 51- Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion. A
3185 Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. 2nd Ed, American National Red Cross;
3186 2007.
- 3187 52- Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention
3188 and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database Syst Rev.
3189 2007; 2: CD005011.
- 3190 53- Leebeek FWG, Eikenboom HCJ. Recombinant factorVIIa :plaatsbepaling in de
3191 hematologische praktijk. Ned Tijdschrift voor Hematologie. 2008; 5: 166-74.
- 3192 54- Mannucci PM. Desmopressin: an historical introduction. Haemophilia. 2008; 14 (Suppl 1): 1-
3193 4.
- 3194 55- Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. Am J Hemat.
3195 2007; 82: 731-5
- 3196 56- Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery. Haemophilia. 2008; 14 (Suppl 1):
3197 40-7.
- 3198 57- Ozkizacik E, Islamoglu F, Posacioglu H, Yagdi T, Basarir S, Omay SB. Desmopressin usage in
3199 elective cardiac surgery. J Cardiovasc Surg (Torino). 2001;42: 741-7.
- 3200 58- Laupacis A, Fergusson D, ISPOI Investigators. Drugs to minimize perioperative blood loss in
3201 cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. Anesth
3202 Analg. 1997; 85:1258-67.
- 3203 59- German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components
3204 and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009.

- 3205 60- Liembruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of
3206 antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus.* 2009; 7:
3207 325-34.
- 3208 61- Hathaway WE, Goodnight SH Jr. *Malattie dell'Emostasi e Trombosi.* Milano, McGraw-Hill
3209 Companies Italia; 1994.
- 3210 62- Liembruno GM et al. *Blood Transfus.* 2011; 9: 19-40
- 3211 63- Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implication for
3212 therapy. *Anesthesiology.* 2004; 100: 722-30.
- 3213 64- Segal JB, Dzik WH. Transfusion Medicine/ Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of
3214 studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of
3215 invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion.* 2005; 45: 1413-25.
- 3216 65- Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand
3217 disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin®): a prospective
3218 study of 50 patients. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1115-24.
- 3219 66- Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guidelines on antiplatelet and anticoagulation
3220 management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34: 73-92.
- 3221 67- Lecompte T, Hardy F. Antiplatelets agents and perioperative bleeding. *Can J Anesth.* 2006; 53:
3222 S103-16.
- 3223 68- Gresele P. Perioperative handling of antiplatelet therapy: watching the two sides of the coin.
3224 *Intern Emerg Med.* 2009; 4: 275-6.
- 3225 69- Di Minno NMD, Prisco D, Ruocco AL, et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet
3226 therapy with need for surgery. *Intern Emerg. Med* 2009; 4: 279-88.
- 3227
- 3228 70- Fijnheer R, Urbanus RT, Nieuwenhuis HK, Staken van gebruik van acetylsalicylzuur vóór een
3229 operatie meestal niet nodig. *Ned Tijdschr Geneeskunde.* 2003; 147: 21-25.
- 3230 71- Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of
3231 perioperative bleeding in cardiac surgery. *Transfusion.* 2008; 48:25-30S.
- 3232 72- Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary
3233 cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus
3234 bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2005; 257: 399-
3235 414.
- 3236 73- Krishnan B, Shenoy NA and Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac*
3237 *Surg.* 2008; 66: 2063-6.
- 3238 74- Slappendel R, Weber EWG, Benraad B, Dirksen R, Bugter MLT. Does ibuprofen increase
3239 perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19: 829-31.
- 3240 75- Robinson CM, Christie J, Malcolm-Smith N. Nonsteroidal antiinflammatory drugs,
3241 perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J*
3242 *Arthroplasty.* 1993; 8: 607-10.
- 3243 76- An HS, Mikhail WE, Jackson WT, Tolin B, Dodd GA. Effects of hypotensive anesthesia,
3244 nonsteroidal antiinflammatory drugs, and polymethylmethacrylate on bleeding in total hip
3245 arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 1991; 6: 245-50.
- 3246 77- Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a
3247 systematic review. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 901-8.
- 3248 78- NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA.* 1985; 253:
3249 551-3.
- 3250 79- Richtlijn Neuraxisblokkade en antistolling NVA. 2004.
- 3251 80- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen
3252 plasma. *Transfus Med.* 1992; 2: 57-63.
- 3253 81- Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma.
3254 In: Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003). Köln,
3255 Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.

3256 82- Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin*
3257 (Barc). 2005; 125: 389-96.

3258 83- Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP
3259 and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006; 19: 67-82.

3260 84- Dzik WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an
3261 overview. *J Clin Apher*. 2006; 21: 57-9.

3262 85- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic
3263 therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th
3264 Edition). *Chest*. 2008; 133(6-suppl):299S-339S.

3265 86- Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth*.
3266 2002; 49 (Suppl): S11-25.

3267 87- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular- weight heparin as bridging
3268 anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural
3269 anticoagulation regimen. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1319-26.

3270 88- Cohen AT, Hirst C, Sherril B, et al. Meta-analysis of trials comparing ximelagatran with low
3271 molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major
3272 orthopaedic surgery. *Br J Surg*. 2005; 92: 1335-44.

3273 89- O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, et al. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous
3274 thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin
3275 following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1362-6.

3276 90- Tsen LC, Segal S, Pothier M, et al. Alternative medicine use in presurgical patients.
3277 *Anesthesiology*. 2000; 93: 148-51.

3278

3279 91- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001; 286:
3280 208-16.

3281 92- German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol*. 1995; 76:
3282 518.

3283 93- Gottschall JL. *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook*. 8th ed., Bethesda,
3284 Maryland: AABB; 2005.

3285 94- Shander A, Goodnough LT. Objectives and limitations of bloodless medical care. *Curr Opin*
3286 *Hematol*. 2006; 13: 462-70.

3287 95- Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26: 722-9.

3288 96- DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. (2001). Lowest hematocrit on bypass and adverse
3289 outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England
3290 Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 769-76.

3291 97- Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian
3292 benchmark study. *Transfusion*. 2007; 47: 1468-80.

3293 98- Koch CG, Weng Y-s, Zhou SX, et al. Prevalence of risk factors and not gender per se,
3294 determines short- and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac*
3295 *Vasc Anesth*. 2003; 17: 585-93.

3296 99- Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients
3297 undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007; 116: 471-79.

3298 100- Lee R-J, Shih K-N, Lee S-H, et al. Predictors of long-term outcomes in patients after elective
3299 stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2007; 22:
3300 99-103.

3301 101- Parr KG, Patel MA, Dekker R, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac
3302 surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17: 176-81.

3303 102- Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly
3304 patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1998; 26: 225-35.

- 103-Surgenor SD, DeFoe GR, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation*. 2006; 114(1 Suppl):I43-8.
- 104-Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, Carlsson M. Surgical-site infections within 60 days of coronary artery by-pass graft surgery. *J Hosp Infect*. 2004; 57: 14-24.
- 105-Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002; 359:1747-8.
- 106-Conlon NP, Bale EP, Herbison GP, McCarroll M. Postoperative anemia and quality of life after primary hip arthroplasty in patients over 65 years old. *Anesth Analg*. 2008; 106:1056-61.
- 107-Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing*. 2008; 37:173-8.
- 108-Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma*. 2004; 18:369-74.
- 109-Meltomaa SS, Mäkinen JI, Taalikka MO, Helenius HY. Incidence, risk factors and outcome of infection in a 1-year hysterectomy cohort: a prospective follow-up study. *J Hosp Infect*. 2000; 45: 211-7.
- 110-Myers E, O'Grady P, Grady PO, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000; 124:699-701.
- 111-Wallis JP, Wells AW, Whitehead S, Brewster N. Recovery from post-operative anaemia. *Transfusion Medicine*. 2005; 15: 413-8.
- 112-Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T, Pichlmaier H. Risk factors, complications, and outcome in surgery: a multivariate analysis. *Eur J Surg (Acta Chirurgica)*. 1997; 163:563-8.
- 113-Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Ann Thorac Surg*. 2008; 86:1415-23.
- 114-Cladellas M, Bruguera J, Comín J, et al. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J*. 2006; 27: 1093-9.
- 115-Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 1997; 96(II):194-9.
- 116-Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996; 111:731-738; discussion 738-41.
- 117-Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, and Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125:1438-50.
- 118-Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med*. 2005; 33: 1749-56.
- 119-Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Parandani L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA*. 1992; 267: 2344-8.
- 120-Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko 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.
- 121-Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008; 117: 478-84.
- 122-Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119: 495-502.

3354 123-Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS. The
3355 influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery.
3356 Transfusion. 2008; 48: 666-72.

3357 124-Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for
3358 patients undergoing open heart surgery. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2003; 51:
3359 17-21.

3360 125-McKechne RS, Smith D, Montoye C, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital
3361 outcomes after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2004; 110: 271-7.

3362 126-Reinecke H. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary
3363 interventions. Eur Heart J. 2003; 24: 2142-50.

3364 127-Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, and Tait G. Risk associated with preoperative
3365 anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. Anesthesiology 2009; 110: 574-
3366 81.

3367 128-Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low
3368 postoperative Hb levels who decline blood transfusion. Transfusion. 2002; 42: 812-8.

3369 129-Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GMJM, et al. Anemia as an independent predictor of
3370 perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective
3371 vascular surgery. Am J Cardiol. 2008; 101: 1196-200.

3372 130-Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between
3373 admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. J Orthop Trauma. 2002; 16: 39-
3374 44.

3375 131-Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher Hb level is
3376 associated with better early functional recovery after hip fracture repair. Transfusion. 2003;
3377 43:1717-22.

3378 132-Lunn JN, Elwood PC. Anaemia and surgery. BMJ. 1970; 3: 71-3.

3379 133-Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative
3380 factors with the development of postoperative delirium. Am J Med. 1998; 105: 380-4.

3381

3382 134-Rogers SO, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, and Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable
3383 predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular
3384 surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg. 2007; 204: 1211-21.

3385 135-Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major
3386 joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on
3387 perioperative blood transfusions. Br J Anaesth. 2007; 99: 801-8.

3388 136-Stoller ML, Wolf JS, St Lzein MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with
3389 percutaneous nephrolithotomy. J Urol. 1994; 152:1977-81.

3390 137-Wu W-C, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Preoperative hematocrit levels and
3391 postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. JAMA. 2007;
3392 297:2481-8.

3393 138-Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and
3394 blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med.
3395 2006; 34: 1608-16.

3396 139-Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated
3397 with reduced long-term survival. Ann Thorac Surg. 2006; 81: 1650-7.

3398 140-Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-
3399 day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg.
3400 2005; 27: 592-8.

3401 141-Leal-Noval SR. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients
3402 undergoing cardiac surgery. Chest. 2001; 119: 1461-8.

- 142-Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007; 116: 2544-52.
- 143-Ranucci M, Bozzetti G, Ditta A, Cotza M, Carboni G, Ballotta A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 1557-62.
- 144-Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2009; 11: 15-19.
- 145-Augoustides JG, Pochettino A, McGarvey ML, et al. Clinical predictors for mortality in adults undergoing thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Card Anaesth*. 2006; 9: 114-9.
- 146-Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: 1180-86.
- 147-Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1741-46.
- 148-Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 931-7, 937.e931-932; discussion 938-9.
- 149-Bursi F, Barbieri A, Politi L, et al. Perioperative red blood cell transfusion and outcome in stable patients after elective major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 37: 311-8.
- 150-Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res*. 2002; 102: 237-44.
- 151-Engoren M, Mitchell E, Perring P, Sferra J. The effect of erythrocyte blood transfusions on survival after surgery for hip fracture. *J Trauma*. 2008; 65: 1411-5.
- 152-Silva JM, Cezario TA, Toledo DO, Magalhães DD, Pinto MAC, Victoria LGF. Complications and prognosis of intraoperative blood transfusion. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008; 58: 454- 61.
- 153-Chang H, Hall GA, Geerts WH, Greenwood C, McLeod RS, Sher GD. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection. *Vox sang*. 2000; 78: 13-18.
- 154-Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, et al. Effects of blood transfusion on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *Transfusion*. 2003; 43: 1358-65.
- 155-Rüttinger D, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch K-W, Hartl WH. Red cell transfusion: an essential factor for patient prognosis in surgical critical illness? *Shock*. 2007; 28: 165-71.
- 156-Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. 2006; 202: 131-8.
- 157-Chelemer SB, Prato BS, Cox PM, O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73: 138-42.

- 3445 158-Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E. Ventilator-associated pneumonia
3446 in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Critical Care*. 2009;
3447 13: R80-R80.
- 3448 159-Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent effect of red
3449 cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;
3450 82: 13-20.
- 3451 160-Olsen MA, Sundt TM, Lawton JS, et al. Risk factors for leg harvest surgical site infections after
3452 coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 992-9.
- 3453 161-Rogers MAM, Blumberg N, Heal JM, Hicks GL. Increased risk of infection and mortality in
3454 women after cardiac surgery related to allogeneic blood transfusion. *J Womens Health*. 2007;
3455 16: 1412-20.
- 3456 162-Bucarius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of
3457 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 472-8.
- 3458 163-Koch CG, Li L, David R, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is
3459 associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2006;
3460 82: 1747-56.
- 3461 164-García-Alvarez F, Al-Ghanem R, García-Alvarez I, López-Baisson A, Bernal M. Risk factors for
3462 postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson
3463 arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 50: 51-5.
- 3464 165-Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, Van Der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D.
3465 Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery:
3466 effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1416-21.
- 3467 166-BuSaba NY, Schaumberg DA. Predictors of prolonged length of stay after major elective head
3468 and neck surgery. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1756-63.
- 3469 167-Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Int Care*
3470 *Med*. 1999; 25: 1044-60.
- 3471 168-Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of
3472 red blood cells. *Blood Transfus*. 2009; 7: 49-64.
- 3473
- 3474 169-Madjdipour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a
3475 matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006; 34: S102-8.
- 3476 170-Sehgal LR, Zebala LP, and Takagi I, et al. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic
3477 transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion*. 2001; 41:
3478 591-5.
- 3479 171-Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care*
3480 *Clin*. 2004; 20: 269-79.
- 3481 172-Welte M, Hable O. Die Indication zur perioperativen Transfusion von Erythrozyten. *Anästh*
3482 *Intensivmed*. 2005; 3: 73-83.
- 3483 173-Madjdipour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative blood transfusions. Value, risks,
3484 and guidelines. *Anaesthesist*. 2005; 54: 67-80.
- 3485 174-Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. *BMJ*. 1995; 311: 962-3.
- 3486 175-Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic
3487 review of the literature. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2667-74.

- 176-Crosby E, Ferguson D, Hume HA, et al; Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J.* 1997; 156: S1-24.
- 177-Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 130-8.
- 178-Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion.* 1999; 39: 1070-7.
- 179-Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol.* 2001; 113: 24-31.
- 180-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.
- 181-Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (5 Suppl): S27-86.
- 182-Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 409-17.
- 183-Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion.* 1999; 39: 1070-7.
- 184-Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med.* 2001; 29: 227-34.
- 185-Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1230-6.
- 186-Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002; 288: 1499-507.
- 187-McClelland DBL. Clinical transfusion: surgery and critical illness. In: McClelland DBL, editor. *Handbook of Transfusion Medicine.* London, UK: TSO; 2007. p. 23-34.
- 188-Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, et al. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion.* 2006; 46: 365-71.
- 189- Oliveira A, Fleming R, Galvão M. The maximum surgical blood order schedule. *Acta Med Port.* 2006; 19: 357-62.
- 190-Catalano L, Abbonizio F, Giampaolo A, Hassan HJ. Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 2004. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/45).
- 191-Brecher ME, Monk T, Goodnough LT. A standardised method for calculating blood loss. *Transfusion.* 1997; 37: 1070-4.
- 192-British Committee for Standards in Haematology, Transfusion Task Force, Boulton FE, James V. Guidelines for policies on alternatives to allogeneic blood transfusion. 1. Predeposit autologous blood donation and transfusion. *Transfus Med.* 2007; 17: 354-65.

- 193-Goodnough LT. Autologous blood donation. Anesthesiol Clin North Am. 2005; 23: 263-70.
- 194-Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. Best Prac Res Clin Anaesthesiol. 2007; 21: 221-39.
- 195-Bouchard D, Marcheix B, Al Shamary S, et al. Preoperative autologous blood donation reduces the need for allogeneic blood products: A prospective randomized study. Can J Surg. 2008; 51:422-7.
- 196-Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. Cochrane Database Syst Rev. 2009.
- 197-Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B, Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatin chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2001;19: 2865-74.
- 198-Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or darbepoietin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD003407.
- 199-Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta- analysis of randomised trials. Lancet. 2009; 373:1532-1542.

3.4. İntraoperatif Kan Kullanım Kılavuzu

3.4.1. Hastaya kan transfüzyonu yapılırken uyulması gereken prensipler nelerdir?

- Hastanın yazılı oluru alınmalıdır.
- Yatak başında, torbadaki kan veya kan bileşenlerinin etiketinde yazılı ABO ve Rh grubu ile hastanınkinin aynı olup olmadığı ve son kullanma tarihi kontrol edilmelidir.
- Hastada hipotermi oluşmasını önlemek amacıyla; massif kanama, exchange transfüzyon, soğuk aglutinlerin varlığı durumunda kan transfüzyonundan önce ısıtılmalıdır (özel cihazlarla, 38°C'yi geçmeyecek şekilde).
- Transfüzyon için 18 veya 16 numara IV plastik bir kateter uygundur.
- Kan ve kan bileşenleri standart filtre (170-250 mikron) kullanılarak infüze edilmelidir. Lökosit azaltma filtreleri ise özel durumlarda kullanılır.
- Kan ile birlikte verilebilecek en uygun solüsyon %0.9' luk NaCl'dir.
- %5 Dekstroz solüsyonları hemolize neden olabileceğinden kullanılmamalıdır.
- Laktatlı Ringer gibi Ca^{++} içeren solüsyonlar pıhtı oluşumuna yol açabileceğinden kullanılmamalıdır.
- Transfüzyona hemen başlanamayacak ise kan 30 dk içinde kan bankasına geri gönderilmelidir
- Açılmış ise oda sıcaklığında 4 saat içinde verilmelidir (Bakteriyel çoğalma riski).
- Tam kan ve eritrosit maksimum 4 saat içinde verilmelidir.
- Trombosit ve plazma mümkün olan en kısa zamanda transfüze edilmelidir.
- Uygun zamanda kullanılmayan kan ve kan bileşeni atılmalıdır.

3573
3574

3575 **3.4.2. İntraoperatif allojenik kan transfüzyonunun azaltılması için uygulanan yöntemler nelerdir?**

3576 **3.4.2.1. Akut normovolemik hemodilüsyon:**

ÖNERİ

Normovolemi alınan her ml kan için 2-3 ml kristaloid veya 1:1 oranında kolloid replasmanı ile sağlanmalıdır (**Kanıt düzeyi : IIC**) (1).

Hemoglobin değeri normalin üst sınırına yakın olmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**) (1 -10).

Akut normovolemik hemodilüsyon rutin olarak allojenik kan transfüzyonunu azaltmak amacıyla kullanımı önerilmez (**Kanıt düzeyi : IA**) (7, 11-15)

Akut normovolemik hemodilüsyon seçilmiş hasta gruplarında (nadir kan grubu olanlar ve çoklu alloimmünizasyonu olanlar) kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIB**) (6, 7, 11-16).

Alınan kanlar alındıkları sıranın tersi sırayla verilmelidir, ilk üniteler daha yüksek hemotokrit, daha fazla pıhtılaşma faktörü ve trombosit içerir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (1, 5, 17, 18).

Akut normovolemik hemodilüsyon, intraoperatif kan toplanması ile kombine edilince öncelikli olarak intraoperatif toplanan kanlar transfüze edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (1, 5, 17-19).

3577 Ameliyattan hemen önce hastadan 1-2 ünite kan alınır ve uygun bir sıvı (kristalloid, kolloid) ile bu
3578 volüm replase edilir (Akut normovolemik hemodilüsyon).

3579 CABG, valv replasmanı, ventriküler anevrizma onarımı, abdominal aortik anevrizma venöz
3580 trombektomi ve total eklem replasmanı gibi cerrahilerde kullanılabilir (20).

3581

3582 **3.4.2.1.1. Hemodilüsyonun endikasyonları:**

- 3583 a. Akut iskemik atak ve subaraknoid kanama
3584 b. Periferik oklüziv arter hastalıkları
3585 c. Santral retinal arter trombozu
3586 d. Akut bilier pankreatit

3587

3588 **3.4.2.1.2. Hemodilüsyonun kontrendikasyonları:**

- 3589 a. Ciddi derecede anemi (Hb < 11)
3590 b. EF < 45
3591 c. Düşük trombosit sayısı ve koagülasyon bozukluğu
3592 d. Oda havasında PaO₂ <65mmHg

3593 **3.4.2.2. Kontrollü hipotansiyon:**

ÖNERİ

Seçilmiş hasta grubunda farmakolojik teknikler veya spinal/epidural anestezi ile intraoperatif kan kaybını sınırlamaya yardım eder (**Kanıt düzeyi: IIC**) (16, 21).

Karaciğer rezeksiyonu sırasında santral venöz basıncın düşürülmesi intraoperatif kan kaybının azaltılmasında katkı sağlar. Bu durum anestezi ve cerrahi ekibin tecrübesiyle ilişkilidir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (16, 22).

3594

3595 Kontrollü hipotansiyon cerrahi kan kaybını azaltarak transfüzyon gereksinimini azaltır. Klasik olarak
3596 kontrollü hipotansiyon uygulanmasında normotansif ve sağlıklı kişilerde ortalama arteriyal basıncın
3597 50-65 mmHg civarında olması emniyetli, hipertansif hastalarda ise ortalama kan basıncının %25
3598 oranında azaltılması ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından tolere edilebilen sınır
3599 olarak kabul edilmektedir.

3600 **3.4.2.2.1. Kan basıncını azaltmada kullanılabilecek temel yöntemler;**

- 3601 a. uygun pozisyon
- 3602 b. pozitif basınçlı ventilasyon,
- 3603 c. anestezi ajanlarının doz ayarlaması
- 3604 d. hipotansif ajanların uygulanması

3605 **3.4.2.2.2. Kontrollü hipotansiyon kontrendikasyonları:**

- 3606 a. Ciddi anemi
- 3607 b. Hipovolemi
- 3608 c. Aterosklerotik vasküler hastalıklar
- 3609 d. Karaciğer ve böbrek yetersizliği
- 3610 e. Kontrolsüz glokom

3611 **3.4.2.2.3. Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları:**

- 3612 a. Serebral tromboz
- 3613 b. Hemipleji
- 3614 c. Akut tübüler nekroz
- 3615 d. Massif hepatik nekroz
- 3616 e. MI, kardiyak arrest
- 3617 f. Körlük (retinal arter trombozu, iskemik optik nöropati)

3618 **3.4.2.2.3. İntraoperatif kan toplanması ve transfüzyonu:**

ÖNERİ

İntrooperatif kan toplama ile elde edilen kanlar maksimum 6 saat içinde transfüze edilmelidir.

Kalp cerrahisi, vasküler cerrahi, acil cerrahi, beyin cerrahisi, kanser cerrahisi, obstetrik cerrahi, ve seçilmiş karaciğer transplant vakalarında operasyonun tipi, cerrahi ve anestezi ekibinin talebi doğrultusunda kullanılan bir yöntemdir **(Kanıt düzeyi : IIC)** (19).

İntrooperatif kan toplama abdominak travma, karaciğer /dalak laserasyonları, laparoskopik cerrahide beklenmedik kanama durumlarında kullanılabilir **(Kanıt düzeyi : IIC)** (19,23-25).

Obstetrik cerrahide, hemorajik acillerin müdahalesinde (plasenta previa, plasenta akrata, pekrata) intraoperatif kan toplama yöntemi kullanılabilir **(Kanıt düzeyi : IIB)** (2,7,23,27-32).

İntrooperatif kan toplama karaciğer transplantasyonunda allojenik transfüzyonu azaltmak için kullanılabilir **(Kanıt düzeyi : IIB)** (33-36)

3619

3620 Ameliyat sahasından büyük miktarda kanama olan durumlarda bu kan aspirasyonla özel bir ağıza
3621 alınarak (ototransfüzyon cihazı), eritrositler yıkandıktan (filtre) sonra hastaya geri verilir. Malignite
3622 veya sepsis varsa uygulanmaz.

3623 **3.4.2.4. Hipoterminin önlenmesi:**

ÖNERİ

Hipotermi intraoperatif kan kaybını azaltmak için önlenmelidir. Bu amaçla hastanın ısıtılması ve transfuse edilen sıvıların ısıtılması önerilir **(Kanıt düzeyi: IIC)** (37-43).

3624

3625 Perioperatif hipotermi; organ yetmezliği riskini, koagülasyon bozukluklarını, kardiyak disritmi
3626 olasılığını ve intraoperatif kanamayı artırır.

3627

3628 **3.4.3. İntrooperatif kanama takibinde kullanılan parametreler nelerdir?**

3629 Doğru intraoperatif müdahale için hastanın kanama açısından değerlendirilmesi gerekir. Takip
3630 edilecek parametreler şunlardır:

3631 **3.4.3.1 Kanama miktarı:**

ÖNERİ

Periyodik aralıklarla aspiratördeki spanç ve kompreslerdeki kan miktarı gözlenmelidir. Cerrahi ekiple sürekli kanama hakkında diyalog kurulmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**) (20).

3632

3633 3.4.3.2 Hemoglobin hematokrit düzeyi:

ÖNERİ

Hemoglobin düzeyi <6 g/dl ise eritrosit süspansiyonu önerilir (**Kanıt düzeyi: IC**) (3, 11, 33, 44-51).

Hemoglobin düzeyi >10 g/dl ise eritrosit transfüzyonu gereksizdir (**Kanıt düzeyi: IA**) (3, 11, 33, 44-51).

Hemoglobin düzeyi 6-10 g/dl ise hastanın genel durumu değerlendirilerek transfüzyon kararı alınır [organ iskemisi, kanamanın devamı ve büyüklüğü, hastanın intravasküler volüm durumu, yetersiz oksijenasyon ile ilişkili risk faktörü varlığı (düşük kardiyak rezerv ve yüksek oksijen tüketimi)] (**Kanıt düzeyi: IC**) (3, 11, 33, 44-51).

Akut kanamalı hastalarda intra vasküler alanda plazma volümü replase olana kadar hemoglobin ve hemo tokrit normal hatta yüksek olabilir, bu vakalarda hastanın klinik muayanesi daha fazla önem arzemektedir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (33, 45, 46, 50-55).

Anemik olmayan hastalarda %15 'ten az kan kaybı asemptomatik olabilir ve kan tansfüzyonu gerektirmeyebilir (**Kanıt düzeyi: IC**) (33, 45, 46, 50-55).

3634

3635 Kan transfüzyonu kararını vermek için hemoglobin konsantrasyonu, kanamanın miktarı ve hızı,
3636 hastanın klinik durumu, lokal veya genel oksijenasyon problemi parametreler göz önünde
3637 bulundurulmalıdır (3, 44, 45, 56-60).

3638 Akut anemi varlığı hipovoleminin indikatörüdür, ve ilk aşamada kristaloid/kolloid ile düzeltilmelidir.
3639 Hemoglobin düzeyi ile birlikte hipoksi indikatörleri de transfüzyon kararında önemlidir. Hastada
3640 yetersiz organ perfüzyonu ve oksijenizasyon göstergeleri takip edilmelidir.

3641 3.4.3.3. Vital organların yetersiz perfüzyon ve oksijenasyon göstergeleri:

3642 Anemik, normovolemik hastada hipoksi indikatörleri şunlardır:

- 3643 ✓ Taşikardi
- 3644 ✓ Hipotansiyon
- 3645 ✓ Sebebi bilinmeyen akut hipotansiyon
- 3646 ✓ Dispne
- 3647 ✓ Yeni gelişmiş ST elevasyon veya depresyonu

3648 ✓ Aritmi

3649 İntraoperatif dönemde kan transfüzyonunun uygun olmayan endikasyonları: Hemogloblin düzeyinin
3650 >10g/dl olması ve kan hacmini arttırmak amacıyla transfüzyon yapılmasıdır (20) .

3651 **3.4.4 Kan bileşenlerinin intraoperatif kullanılması ile ilgili genel prensipler nelerdir?**

3652 **3.4.4.1 Trombosit sayımı:**

ÖNERİ

Kanayan bir hastada trombosit sayımı < 50000/mm³ ise trombosit replasmanı önerilir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (50, 54, 61-65).

Masif transfüzyon sırasında transfüzyon eşiği 75x 10⁹/L olarak önerilir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (18, 54, 91).

Ekstrakorporeal dolaşım sonrasında hastanın kanaması varsa ve bu kanama koagülasyon faktör eksikliğine ve cerrahiye bağlı değilse trombosit transfüzyonu önerilir (**Kanıt düzeyi : IC**) (18,54)

Konjenital veya kazanılmış trombosit fonksiyon bozukluklarında kanama varlığında trombosit transfüzyonu endikedir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (54, 61, 62, 66).

3653

3654 İntraoperatif trombosit transfüzyonu trombositopenisi veya trombosit disfonksiyonu olan hastada
3655 kanamanın tedavisinde endikedir. Yeterli trombosit miktarı olmasına karşılık bilinen ya da
3656 şüphelenilen trombosit disfonksiyonu varsa (potent antitrombosit ilaç varlığı ve kardiyopulmoner
3657 bypass gibi) ve mikrovasküler kanama varlığında trombosit transfüzyonu gerekebilir. Trombosit
3658 miktarı 50-100x10⁹/L iken kanama devam ediyorsa, trombosit disfonksiyonu varsa, beyin göz gibi
3659 sınırlı alana kanama ihtimali varsa trombosit transfüzyonu gerekebilir.

3660 **3.4.4.2 Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen, D-dimer düzeyi:**

ÖNERİ

Akut veya kronik karaciğer hastalığı varlığında devam eden kanama varsa taze donmuş plazma endikasyonu vardır (**Kanıt düzeyi: IC**) (34, 44, 54, 66-68).

DIC varlığında kanama varsa taze donmuş plazma endikasyonu vardır (**Kanıt düzeyi: IC**) (44, 54, 68-71).

Masif transfüzyon yapılmış hastalarda mikrovasküler kanamanın kontrolünde taze donmuş plazma endikasyonu vardır (**Kanıt düzeyi: IC+**) (44, 54, 68-71).

3661

3662 Kanayan hastaya mümkünse koagülasyon testleri yapılmalıdır. INR ve aPTT normalse taze donmuş
3663 plazma endikasyonu yoktur (Faktör XIII eksikliği, hipo/disfibrinojenemi dışında). Kanayan bir hastada
3664 INR artmış, PT veya aPTT uzamışsa taze donmuş plazma endikasyonu vardır. Cerrahi hastalarda
3665 volüm genişletici olarak kullanımı uygun değildir (61). Kalp yetmezliği ve pulmoner ödemde rölatif
3666 olarak kontrendikedir.

3667 3.4.4.3 Fibrinojen ve kriyopresipitat:

ÖNERİ

Devam eden şiddetli hipofibrinojenemi (<1g/L) varlığında taze donmuş plazma transfüzyonuna rağmen, devam eden kanama varsa kriyopresipitat verilebilir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (55, 69).

Tedaviye cevap klinik olarak ve koagülasyon testleri ile monitörize edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (69).

3668

3669 Fibrinojen konsantrasyonu <80mg/dl ise kriyopresipitat transfüzyonu önerilir. Fibrinojen
3670 konsantrasyonu >150 mg/dl ise nadiren transfüzyon gerekir. Konjenital yetmezlik durumlarında
3671 fibrinojen replasmanı amaçlı transfüzyon kararı alınırken hastanın hematoloğuna danışılmalıdır. Aşırı
3672 mikrovasküler kanama varlığında tüm seçenekler kullanıldıktan sonra hala kanama devam ediyorsa
3673 rekombinan faktör VIIa konsantresi denenebilir.

3674 Aşırı kanama kontrolünde fibrin yapıştırıcı ve trombin jel gibi topikal hemostatikler de önerilmektedir.

3675 3.4.5 Elektif cerrahilerde kan ve kan bileşeni transfüzyonu endikasyonları nelerdir?

3676 3.4.5.1. Kalp cerrahisi:

3677 Kan ve kan bileşenlerinin sıklıkla kullanıldığı bir cerrahi türüdür. İntraoperatif kan kurtarma
3678 yöntemlerinin bu tür cerrahilerde allojenik transfüzyonları azaltmada etkili olduğu metaanalizlerle
3679 desteklenmektedir. Operasyon boyunca yakın hemoglobin takipleri yapılarak gerekli ürün desteği
3680 sağlanmalıdır. Hastanın hemoglobin değeri >12g/dl ise operasyon başında yaklaşık bir ünite kan
3681 alınıp, ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldığında bu kanın geri verilmesi bu hastalara hem eritrosit
3682 hem de koagülasyon faktörleri sağlamak açısından faydalıdır. Ekstrakorporeal dolaşımın dahil olduğu
3683 operasyonlarda hemodilüsyona bağlı olarak hemoglobin düşmektedir. İdeal olarak hematokrit 20-22
3684 civarında olacak şekilde eritrosit konsantresi transfüzyonu uygulanabilir. Ekstrakorporeal dolaşım
3685 sonlandırıldığında trombosit disfonksiyonu gelişebilir. Ancak kanama yok ise rutin trombosit
3686 transfüzyonu önerilmemektedir. Koagülasyon parametrelerinde anormallik yok iken beklenmedik
3687 mikrovasküler kanama olduğunda tedavi trombosit transfüzyonudur. Taze donmuş plazma aşırı
3688 mikrovasküler kanama varlığında, koagülasyon testleri bozuk iken kullanılır (Bkz.Kardiyovasküler
3689 Cerrahi Bölümü).

3690 3.4.5.2. Ortopedik cerrahi:

3691 Total kalça protezi, skolyoz cerrahisi, tümör cerrahisi, bilateral diz operasyonları, travma cerrahisi
3692 ortopedinin kan ve kan bileşeni kullanılan operasyonlarıdır.

- 3693 Rutin ortopedi cerrahisinde allojenik kan transfüzyon ihtiyacını azaltmakta etkili faktörler:
- 3694 a. Transfüzyon protokollerinde daha düşük hemoglobin alt düzeyleri kullanmak
- 3695 b. Perioperatif kan koruma tekniklerinin daha çok kullanımı
- 3696 c. Hipotansif tekniklerin ve rejyonel anestezinin kullanımı
- 3697 Ortopedik cerrahide perioperatif kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılan teknikler,
- 3698 a. Aprotinin kullanımı
- 3699 b. Traneksamik asit kullanımı
- 3700 c. Desmopressin kullanımı
- 3701 d. İntraoperatif kan toplama şeklindedir.
- 3702 ✓ Diz protezi, tibiadaki lezyonlar gibi bazı operasyonlarda turnike kullanımı kanamayı azaltsa da
- 3703 turnikenin açılmasıyla kan kaybı görülebilir.
- 3704 ✓ Ortopedik cerrahide hasta profilinin de daha ileri yaş hasta grubunu kapsamaması bu cerrahileri
- 3705 komplike hale getirmektedir.
- 3706 ✓ İntraoperatif kan kurtarma yöntemlerinin allojenik kan transfüzyonunu azaltmada etkili olduğu
- 3707 gösterilmiştir.
- 3708 ✓ Bu hastaların preoperatif dönemde sıklıkla antikoagülan kullanımı ve bu medikasyonun
- 3709 preoperatif düzenlenmesi de intraoperatif kan kaybını azaltmada önemlidir. Rejyonel
- 3710 anestezinin yaygın olarak kullanılabilmesi için koagülasyon parametrelerinin bu yöntem için
- 3711 belirlenmiş eşik değerlerin üzerinde olması gerekir (örneğin trombosit sayısı epidural
- 3712 anestezi için $\geq 80\ 000/\text{mm}^3$ olmalı).
- 3713
- 3714 **3.4.5.3. Obstetrik-jinekolojik cerrahi:**
- 3715 Postpartum hemoraji maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu nedenle obstetrik
- 3716 cerrahi sırasında da kanamanın yakın takibi gerekir.
- 3717 Özellikle preoperatif hikayesinde plasenta akrata, plasenta previa gibi öyküsü olan hastalar için kan
- 3718 hazırlığı yapılmalıdır.
- 3719 İntraoperatif kurtarılmış kanın verilmesi sırasında Rh alloimmünizasyonuna dikkat edilmelidir. Anneye
- 3720 uygun dozda Ig verilmesiyle alloimmünizasyon engellenebilir. Jinekolojik onkolojik cerrahiler de kan
- 3721 kaybının fazla olduğu cerrahi türüdür. Hastanın genel durumu ve kanama miktarına göre gerekli
- 3722 bileşenin transfüzyonu yapılır.
- 3723 Onkolojik cerrahilerde intraoperatif kan toplamada malign hücre varlığı nedeniyle lökosit filtreleri
- 3724 kullanılmalıdır (22) .
- 3725

3726

3727 **3.4.5.4. Onkolojik cerrahi:**

3728 Onkolojik cerrahide özellikle intraabdominal tümörlerde preoperatif olarak kan transfüzyonu için
3729 hazırlık yapılmalıdır.

3730 İntraoperatif kan kurtarma yöntemleriyle allojenik transfüzyon miktarı azaltılabilmektedir. Ancak bu
3731 hastaların dolaşımında malign hücreler bulunduğundan kanın lökosit filtrelerinden geçirilip
3732 kullanılması önerilmektedir.

3733 Kan transfüzyonunun kanser rekürsine etkisi ile ilgili çeşitli yayınlar bulunmaktadır
3734 (Bkz.Transfüzyonun İmmünolojik Komplikasyonları).

3735 **3.4.5.5. Pediatrik cerrahi:**

3736 Pediatrik hasta grubunda normal değerler erişkinden farklı olduğu için eşik değerler de farklıdır.

3737 Eritrosit transfüzyon kriterleri şunlardır:

3738 Yenidoğan ve Hayatın İlk 4 Ayı

3739

- 3740 • Hb <13 g/dL; ciddi pulmoner ve kardiyak hastalık
- 3741 • Hb <10 g/dL; orta derecede pulmoner hastalık
- 3742 • Hb <10 g/dL; major cerrahi
- 3743 • Hb <8 g/dL; semptomatik kronik anemi

3744

3745 Çocukluk ve Adölesan Dönemleri

- 3746 • >%25 Akut kan volümü kayıpları
- 3747 • Hb < 8 g/dL; perioperatif dönem
- 3748 • Hb <13 g/dL; Ciddi kardiyopulmoner hastalık
- 3749 • Hb <8 g/dL; semptomatik kronik anemi
- 3750 • Hb <8 g/dL; kemik iliği yetersizliği

3751

3752

3753

3754 Trombosit transfüzyon kriterleri:

3755

3756 Yenidoğan ve Hayatın İlk 4 Ayı

3757

- 3758 • <100 000/mm³ ve kanama varsa
- 3759 • <50 000/mm³ ve invazif işlemler
- 3760 • <20 000/mm³ ve klinik stabil
- 3761 • <100 000/mm³ ve klinik stabil değilse

3762

3763 Çocukluk ve adölesan dönemi

3764

- 3765 • <50 000/mm³ ve kanama varsa
- 3766 • <50 000/mm³ ve invazif işlemler
- 3767 • <20 000/mm³ ve kemik iliği yetersizliği ile kanamaya ait risk faktörü varlığı
- 3768 • Trombosit sayısı normal fakat işlev bozukluğu olup kanama varsa

3769 **3.4.5.6. Transplantasyon cerrahisi:**

3770 Karaciğer transplantasyonunda yaş, cinsiyet, primer hastalık, Child sınıflaması, aPTT, antitrombin III,
3771 üre, kreatinin düzeyi, trombosit sayısı, transplant zamanı, soğuk iskemi süresinin uzunluğu otolog kan
3772 transfüzyonu miktarı ile ilişkilidir (11) .

- 3773 ✓ Kan transfüzyonundaki amaç hematokrit düzeyini %30 seviyesinde tutmaktır.
- 3774 ✓ PT'yi normalin üst limitinin 1, 5 katından düşük tutmak için taze donmuş plazma verilir.
- 3775 ✓ Fibrinojen düzeylerini 1, 0 g/L üzerinde tutmak için kriyopresipitat verilir.
- 3776 ✓ Trombosit sayısı 50 000/μL'nin altında ise trombosit konsantresi verilir.
- 3777 ✓ Özellikle kalp ve karaciğer transplantasyonunda masif transfüzyona kadar gidebilen miktarda
3778 transfüzyon gerekebilir.
- 3779 ✓ Bu cerrahilerde bileşeblerin lökosit filtrelerinden geçirilmesi önemlidir.
- 3780 ✓ Yatak başı testler eşliğinde hangi bileşene ihtiyaç duyulduğu tespit edilip, sonuca göre
3781 transfüzyon yapılmalıdır.

3782

3783

3784 **3.4.6. İntraoperatif acil kan kayıplarının tanımlanması nasıl olmalıdır?**

3785

3786 **3.4.6.1. Akut kan kaybı:** Bir yandan kan kaybının hızı ve hacmi, diğer yandan fizyolojik kompanzasyon
3787 yetisine bağlı olarak sirkülatuar hacim kaybının semptomları ortaya çıkar.

3788

3789 **3.4.6.2. Kritik kanama:** Kanamanın hastada önemli morbidite veya mortaliteye neden olduğu klinik
3790 senaryoları tarifler. Birbiri ile karışabilecek iki gruba ayrılabilir.

- 3791 • Majör hemoraji, hayatı tehdit eden ve masif transfüzyon gerektiren kanama
- 3792 • Kritik alan veya organlarda, morbidite veya mortaliteye neden olan daha az miktarda
3793 hemoraji (ör. İntrakraniyal, intraspinal veya intraoküler)

3794 Bu kılavuzun amacı doğrultusunda kritik kanama sadece birinci grubu içerir.

“Kritik kanama” hayatı tehdit eden ve masif transfüzyon ihtiyacı gerektiren majör hemoraji olarak tanımlanabilir.

3795

3796
3797
3798
3799
3800
3801
3802
3803
3804
3805

3.4.6.3. Masif transfüzyon: Masif transfüzyon kaybedilen kan miktarı veya tranfüze edilen kan miktarı üzerinden tanımlanmıştır. Sıklıkla, 24 saatte total kan hacminin kaybı (erişkinlerde vücut ağırlığının %7'si) veya yaklaşık 10 ünite eritrosit kaybı olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlamaya göre 4 saatte total kan hacminin yarısının replasmanı veya dakikada 150 mL'den daha fazla olan kan kayıpları olarak tarif edilir. Tüm bu tanımlamaların önemi kritik kanama ve masif transfüzyonun erken tanınması ve hızlı şekilde yönetilmesidir.

Erişkinlerde masif transfüzyon, 4 saatte total kan hacminin yarısının veya 24 saatte tümünün transfüzyonu olarak tanımlanabilir (erişkin kan hacmi yaklaşık olarak 70 mL/kg).

3806
3807

Tablo: Kan kaybının semptoma dayalı sınıflaması

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Kan kaybı (mL); CV (70 kg erişkin)	< 750 < 15%	750-1500 15 – 30%	1500-2000 30 – 40%	>2000 > 40%
Kalp hızı	< 100	>100	>120	>140
Kan basıncı	Normal	Normal	↓	↓
Nabız basıncı	Normal	↓	↓	↓
Solunum sayısı	14-20	20-30	30-40	>40
İdrar çıkışı (mL/saat)	>30	20-30	5-15	< 5
SSS	Ajite	Huzursuz	Konfüze	Uykulu

3808
3809
3810
3811
3812
3813
3814
3815
3816
3817
3818
3819
3820
3821
3822
3823

Sağlıklı erişkinler kompensatuar mekanizmalar sayesinde şoka girmeden sirkülatuar hacmin %30'unu kaybedebilirler. Kardiyopulmoner rahatsızlığı olanların kapasitesi limitlidir ve akut anemiyi tolere edemezler. Yaş, hipotermi, ateş, negatif inotrop ve bazı anestetikler gibi ilaçlar kompensatuar mekanizmaları tehlikeye atabilir.

- Yetersiz kompanzasyon,
- Hemodinamik instabilite veya şok
 - Doku hipoksisi: iskemi, anaerobik glikojenoliz, asidoz ve nekroz
 - Organ hasarı, özellikle bağırsak iskemisi ve akut tübüler nekroz
 - Hipotermi
 - Elektrolit imbalansı: hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperkalemi
 - pH bozulmasına neden olur.

Soru: Masif kan transfüzyonu endikasyonları nelerdir?

3824 Masif transfüzyon acil bir durum olup, multipl travma, gastrointestinal kanama, major
3825 kardiyovasküler cerrahi, obstetrik acil olgular ve karaciğer transplantasyonu gibi klinik tablolar sık
3826 görülen endikasyonlarını oluşturmaktadırlar.
3827 Masif transfüzyon; kan alımı, saklanması, verilmesi, takibi uygun bir şekilde yapıldığında hayat
3828 kurtarıcıdır. Ancak hastanın prognozunu etkileyen önemli komplikasyonları da bulunmaktadır.
3829 Masif transfüzyonda tam kanın yanı sıra, %12'sinde eritrosit konsantresi, %20'sinde taze donmuş
3830 plazma ve %14'ünde de trombosit konsantresi gerektiği bildirilmektedir.

3831
3832

3833 3.4.7. İntraoperatif acil trombosit transfüzyon endikasyonları nelerdir?

3834 Trombosit konsantrelerine, trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) veya fonksiyonel defektler (iyatrojenik
3835 olanları da dahil) gibi durumlarda kanamanın tipine veya bölgesine göre ihtiyaç duyulur.

3836

- ✓ Kanayan cerrahi hastada sayım $<50 \times 10^9/L$ ise trombosit verilmeli, $>100 \times 10^9/L$ ise verilmemelidir **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda, azımsanmayacak hemoraji ve trombositopeni mevcut ise trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ dolaylarında olmalıdır **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Trombosit fonksiyon bozukluklarında hemoraji varlığında sayıma bakılmaksızın transfüzyon yapılmalıdır **(Kanıt düzeyi: 2C)**.

3837

3838 3.4.8. İntraoperatif acil TDP transfüzyon endikasyonları nelerdir?

3839 TDP transfüzyonunun esas endikasyonu devam eden kanama sırasında pıhtılaşma faktör
3840 eksikliklerinin düzeltilmesi için spesifik ürün bulunmamasıdır.
3841 İntraoperatif dönemde pıhtılaşma faktörlerinin konjenital eksikliğinin düzeltilmesi için spesifik ürün
3842 bulunmaması veya çoklu faktör eksikliklerinde ve aşağıdaki durumlarda PT veya aPTT > 1.5 kat ise
3843 endikedir.

- ✓ Devam eden kanama ve akut veya kronik karaciğer hastalığı **(Kanıt düzeyi : 1C)**.
- ✓ Altta yatan nedenin düzeltilmesi ile YDP ve aktif kanama varlığı **(Kanıt düzeyi : 1C)** ve/veya akut veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda kanama olmaksızın intraoperatif kanamayı engellemek için **(Kanıt düzeyi : 2C)**.
- ✓ Masif transfüzyonda mikrovasküler kanamayı düzeltmek için. PT ve aPTT ölçülemiyorsa kanamayı durdurmak için her koşulda verilebilir **(Kanıt düzeyi : 1C)**.
- ✓ Massif kanamalı hastada TDP replasman tedavisine erken başlanması önerilir **(Kanıt düzeyi: 1B)**.

3844
3845

3846 **3.4.9. Major travmalı hastada fibrinojen, kriyopresipitat, antifibrinolitik ajanlar ve diğer**

- ✓ Kanaması olan travmalı hastada antifibrinolitik ajanlar göz önünde bulundurulmalıdır **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Tüm hastalarda fibrinolizisin monitörize edilmesi ve hiperfibrinolizis saptanmış hastalarda antifibrinolitik ajanların kullanılması önerilir **(Kanıt düzeyi: 1B)**.
- ✓ Önerilen dozlar traneksamik asit için 10-15 mg/kg devamında 1-5 mg/kg/saat infüzyon; aminokaproik asit için 100-150 mg/kg devamında 15 mg/kg/saat.
- ✓ Antifibrinolitik tedavi mümkünse tromboelastometrik olarak izlenmeli ve kanama kontrol altına alındığında kesilmelidir **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Künt travmada ciddi kanama tüm standart önlemlere ve kan bileşenlerinin kullanılmasına rağmen devam ediyorsa rekombinan aktive faktör VII (rFVIIa) kullanımı önerilir **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Vitamin K bağımlı oral antikoagülanların acil geri döndürülmesinde protrombin kompleks konsantrelerinin kullanılması önerilir **(Kanıt düzeyi: 1B)**.
- ✓ Desmopressin'in kanamalı travma hastasında rutin kullanımı önerilmez **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Asetilsalisilik asit gibi trombosit inhibe edici ilaç kullanan hastalarda refrakter mikrovasküler kanama varlığında desmopressin kullanımı önerilir **(Kanıt düzeyi: 2C)**.
- ✓ Kanaması olan travmalı hastalarda antitrombin konsantrelerinin kullanımı önerilmez. **(Kanıt düzeyi: 1C)**.

3847 **bileşenlerin kullanımı nasıl olmalıdır?**

3848

3849

3850

3851

Kaynaklar:

3852

1. Monk TG. Acute normovolemic hemodilution. Anesthesiology Clin N Am. 2005; 23: 271-81.

3853

2. Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007; 21: 221-39.

3854

3855

3. German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009. Available at: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitCrossBloodComponents4ed.pdf>. Last accessed on 03/25/2010.

3856

3857

3858

3859

4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Perioperative blood transfusion for elective surgery. A national clinical guideline; October 2001. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign54.pdf>. Last accessed on 03/25/2010.

3860

3861

3862

5. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. Transfus Apher Sci. 2002; 27: 59-72.

3863

3864

6. Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution. Transfusion 2004; 44 (2 Suppl): 26S-34S.

7. Catling S. Blood conservation techniques in obstetrics: a UK perspective. *Int J Obstet Anesth.* 2007; 16: 241-9
8. Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. *Transfusion.* 1998; 38: 473-6.
9. Weiskopf RB. Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost. *Anesthesiology.* 2001; 94: 439-46.
10. Billote DB, Abdoue AG, Wixson RL. Comparison of acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in clinical practice. *J Clin Anesth.* 2000; 12: 31-5
11. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (5 Suppl): S27-86.
12. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg.* 1998; 86: 9-15.
13. Gillon J, Desmond M, Thomas MJ. Acute normovolemic haemodilution. *Transfus Med.* 1999; 9: 259-64.
14. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, Guallar E. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion.* 2004; 44: 632-44.
15. Carless P, Moxey A, O'Connell DO, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med.* 2004; 14: 123-44.
16. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 722-9.
17. Messmer K. Hemodilution. *Surg Clin North Am.* 1975; 55: 659-78.
18. Messmer K. Preoperative hemodilution. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS, editors. *Principles of Transfusion Medicine.* Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1991. p. 405-9.
19. American Association of Blood Banks. Intraoperative blood management. In: Waters JH, editor. *Perioperative Blood Management. A Physician's Handbook.* 1st ed, Bethesda, Maryland: AABB; 2006. p. 45-76.
20. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology.* 2006; 105:198–208
21. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs.* 2007; 67: 1053-76.
22. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, et al. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg.* 2004; 187: 398-402.
23. Waters JH. Indications and contraindications of cell salvage. *Transfusion.* 2004; 44 (12 Suppl): 40S-4S
24. Hughes LG, Thomas DW, Wareham K, et al. Intraoperative blood salvage in abdominal trauma: a review of 5 years' experience. *Anaesthesia.* 2001; 56: 217-20.
25. Selo-Ojeme DO, Feyi-Waboso PA. Salvage autotransfusion versus homologous blood transfusion for ruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 96: 108-11.

26. Rainaldi MP, Tazzari PL, Scagliarini G, et al. Blood salvage during caesarean section. *Br J Anaesth.* 1998; 80: 195-8.
27. Gist RS, Stafford IP, Leibovitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg.* 2009; 108: 1599-602.
28. Catling SJ, Gioels L. Cell salvage in obstetrics: the time has come. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005; 112: 131-2.
29. Catling SJ, Williams S, Fielding AM. Cell salvage in obstetrics: an evaluation of the ability of cell salvage combined with leukocyte depletion filtration to remove amniotic fluid from operative blood loss at caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 1999; 8: 79-84.
30. Waters JH, Biscotti C, Potter PS, Phillipson E. Amniotic fluid removal during cell salvage in the cesarean section patient. *Anesthesiology.* 2000; 92: 1531-6.
31. Geoghegan J, Daniels JP, Moore PAS, et al. Cell salvage at caesarean section: the need for an evidence based approach. *BJOG.* 2009; 116: 743-7.
32. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology.* 2007; 106: 843-63.
33. McClelland DBL. Clinical transfusion: surgery and critical illness. In: McClelland DBL, editor. *Handbook of Transfusion Medicine.* London, UK: TSO; 2007. p. 23-34.
34. Liang TB, Li DL, Liang L, et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation.* 2008; 85: 863-9.
35. Sankarankutty AK, Teixeira AC, Souza FF, et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements. *Acta Cir Bras.* 2006; 21 (Suppl 1): 44-7.
36. Feltracco P, Michieletto E, Barbieri S, et al. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1889-91.
37. Briggs C, Guthrie D, Hyde K, et al; British Committee for Standards in Haematology General Haematology. Task Force. Guidelines for point-of-care testing: haematology. *Br J Haematol.* 2008; 142: 904-15.
38. Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: current applications and techniques. *Transfusion.* 1991; 31: 558-71.
39. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia increases blood loss and allogeneic transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet.* 1996; 347: 289-292.
40. Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogeneic blood requirement in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 1998; 86: 387-391.
41. Winkler M, Akça O, Birkenberg B et al. Aggressive warming reduces blood loss during hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 2000; 91: 978-84.
42. Kurz A. Thermal care in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22: 39-62.
43. Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22: 645-57.

44. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006; 105: 198-208
45. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009; 7: 49-64.
46. Crosby E, Ferguson D, Hume HA, et al; Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J*. 1997; 156 (Suppl 11): S1-24
47. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 409-17.
48. Clinical practice guidelines on the use of blood components (red blood cells, trombosits, fresh frozen plasma, cryoprecipitate). Endorsed September 2001. National Health and Medical Research Council, Australasian Society of Blood Transfusion Inc. Available at: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp78.pdf. Last accessed on 03/25/2010.
49. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med*. 2001; 29: 227-34.
50. 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.
51. Valeri CR, Dennis RC, Ragno G, et al. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion*. 2006; 46: 365-71.
52. Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al. Practice parameter for the use of red blood cell transfusions: developed by the red blood cell administration practice guidelines development task force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 130-8.
53. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999; 39: 1070-7.
54. Miller Y, Bachowski G, Benjamin R, et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion. A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature. 2nd ed. American National Red Cross; 2007. <http://www.redcross.org/wwwfiles/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>. Last accessed on 03/25/2010.
55. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006; 135: 634-41.
56. Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Int Care Med*. 1999; 25: 1044-60.
57. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter oftolerance. *Crit Care Med*. 2006; 34 (5 Suppl): S102-8.
58. Sehgal LR, Zebala LP, and Takagi I, et al. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion*. 2001; 41: 591-5.

59. Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. BMJ. 1995; 311: 962-3.
60. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2008; 36: 2667-74.
61. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and trombosit. Blood Transfus. 2009; 7: 132-50.
62. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of trombosit transfusions. Br J Haematol. 2003; 122: 10-23.
63. Schiffer AC, Anderson KC, Bennet CL, et al. Trombosit transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001; 19: 1519-38.
64. Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of trombosit. Acta Clin Belg. 2007; 62: 36-47.
65. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, et al. Prophylactic versus therapeutic trombosit transfusion practices in hematology and/or oncology patients. Transfusion. 1995; 35: 498-502.
66. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with trombosit disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SIST). Thromb Res. 2009; 124: e13-8.
67. Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red blood cells and plasma. Can Med Assoc J. 1997; 156 (Suppl 11): S1-8.
68. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. Best Pract Res Clin Haematol. 2006; 19: 67-82.
69. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009; 145: 24-33.
70. Calder L, Hebert PC, Carter AO, Graham ID. Review of published recommendations and guidelines for the transfusions of allogeneic red blood cells and plasma. Can Med Assoc J. 1997; 156 (Suppl 11): S1-8.
71. World Health Organisation. *The Clinical Use of Blood Handbook*. Geneva: WHO; 2005.

3.5. Post-operatif kan kullanım kılavuzu

Post-operatif dönemde aneminin sık olduğunu, kan ve kan bileşenlerinin sıklıkla kullanıldığını gösteren birçok çalışma vardır (1-4).

Aneminin post-operatif dönemde hasta üzerindeki etkisi ve optimal tedavi yöntemi tanımlanmamıştır ve yaygın olarak kabul görmüş bir transfüzyon eşiği de yoktur.

Post-operatif dönemde görülen anemide, cerrahi kanama anahtar rol oynar ve operasyonun özelliğine bağlıdır. Post-operatif kan kaybı kalp damar cerrahisi ve ortopedi ameliyatlarından sonra daha belirgin olabilir.

4034 Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülasyon faktör eksikliği gibi hemostaz
4035 anomalileri post-operatif dönemde yoğun bakımda takip edilen hastalarda görülmekte ve akut veya
4036 kronik kan kaybını kötüleştirmektedir (5).

4037 **3.5.1 Post-operatif dönemde transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yapılacaklar:**

4038 **ÖNERİ**

4039 Sıvı verilmesini takiben plazma hacminin genişletilmesi, anemi benzeri bir durum yaratabilir, bu
4040 durum hastanın klinik ve biyolojik parametreleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (6)
4041 **(Kanıt düzeyi: IC).**

4042 Kritik hastanın yakın takibi, kanamanın önlenmesi ve kanama epizodlarının erken tedavi
4043 edilmesine olanak verir. İlk ölçümler pıhtılaşma bozukluğunun ortaya çıkarılması ve tedavi
4044 edilmesine yönelik olmalıdır.

4045 **ÖNERİ**

4046 Kanamayı lokalize etmek için uygun cerrahi müdahale yapılmalıdır (7, 8) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4047 Kontrol edilemeyen kanamada, kanamayı azaltmak amacıyla hastaya verilen sıvı kısıtlanarak orta
4048 derecede hipotansiyon oluşturulabilir. Kan basıncı dikkatli bir şekilde kontrol edilmeli, kanama
4049 kontrol edilir edilmez kan basıncının normal değere dönmesi sağlanmalıdır (7,8) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4051 Kanama yaygınsa veya kanayan bölgeye ulaşılamıyorsa traneksamik asit gibi hemostatik ajanlar
4052 kullanılabilir (9) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4053 Dokulara oksijen sunumunun (DO₂) optimizasyonu, yeterli kardiyak out-put'un sürdürülmesi ve
4054 oksijen tedavisi ile sağlanabilir (7,8,10) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4055 **3.5.2.Post-operatif Transfüzyon Tedavisi:**

4056 **3.5.2.1.Eritrosit Konsantresi Endikasyonları**

4057 Postoperatif transfüzyon desteğinin amacı allojenik eritrosit konsantresi, tam kan, kan ürünleri,
4058 trombosit konsantresi ve taze donmuş plazma ile anemi ve sekonder koagülasyon bozukluklarını
4059 düzeltmektir.

4060 Postoperatif dönemde transfüzyon kararı, hastanın klinik durumu, hematolojik parametreleri (Hb,
4061 Hct) ve vital organların perfüzyon ve oksijenizasyonunu değerlendiren laboratuvar ve instrumental
4062 parametrelerin değerlendirilmesi ile kararlaştırılmalıdır.

4063

4064 **3.5.2.1.1.Transfüzyon kararı için değerlendirilmesi gereken klinik parametreler:**

4065 Hastanın yaşı, kanamanın hızı, miktarı, anemi semptomları, kardiyak fonksiyonları, akciğer
4066 fonksiyonları, iskemik kalp hastalığı, kullandığı ilaçlar değerlendirilmelidir.

4067 **3.5.2.1.2.Post-operatif dönemde anemik, normovolemik hastada, hipoksiyi gösteren klinik**
4068 **parametreler:**

4069 **3.5.2.1.2.1.Kardiyopulmoner sistem:**

4070 Taşikardi, hipotansiyon, dispne, sebebi açıklanamayan akut hipotansiyon.

4071 **3.5.2.1.2.2.İskeminin elektrokardiyografik bulguları:**

4072 Yeni oluşmuş ST segment elevasyonu veya depresyonu, aritmi, miyokardda yeni oluşmuş lokalize
4073 kontraksiyon değişikliği.

4074 **3.5.2.1.2.3. İnvaziv metodlarla değerlendirilen yetersiz oksijen sunum bulguları:**

- 4075 ✓ Toplam O₂ ekstraksiyonunda %50'den fazla artış
- 4076 ✓ Oksijen uptake'inde başlangıç değerinin %10'undan fazla düşüş
- 4077 ✓ Mikst venöz O₂ saturasyonunun %50'nin altına düşmesi
- 4078 ✓ Periferik mikst venöz pO₂'nin 32 mmHg'nın altına düşmesi
- 4079 ✓ Santral venöz O₂ saturasyonunun %60'ın altına düşmesi
- 4080 ✓ Laktik asidoz (laktat>2 mmol/L+asidoz)

4081 **ÖNERİ**

4082 Akut anemi varlığında, tedavi stratejisi öncelikle yeterli kan akımı ve kan basıncını sürdürmek için
4083 kristalloid ve kolloid infüzyonu ile hipovolemik şoku önlemek veya düzeltmektir (Bkz. intraoperatif
4084 kristalloid ve kolloid sıvı kullanımı)(11) **(Kanıt düzeyi : IA).**

4085 Kan hacminde % 15'den az bir kayıp, önceden var olan bir anemi yoksa, semptomu sebep olmaz ve
4086 transfüzyon gerekmez (11,12) **(Kanıt düzeyi : IC).**

4087 Kan hacminin %15-30'u kaybedildiğinde, kompanzatuvar taşikardi olur, önceden bir anemi veya eşlik
4088 eden kardiyovasküler hastalık varsa transfüzyon gerekir (11,12,13) **(Kanıt düzeyi : IC).**

4089 Kan kaybı total kan hacminin %30'undan fazla ise şok gelişebilir, kayıp %40'dan fazla ise şok ciddi hale
4090 gelir. Kayıp %30-40 olduğunda eritrosit konsantrisi ile transfüzyon gerekebilir, ko-morbiditesi
4091 olmayan sağlıklı bireylerde hacim replasmanı tek başına yeterli olabilir (11,12,13) **(Kanıt düzeyi : IC).**

4093 Hastanın kaybı %40'dan fazla olduğunda transfüzyon hayat kurtarıcı bir tedavi olmaktadır (11, 12, 13)
4094 **(Kanıt düzeyi : IC).**

4095 Hemoglobın değeri 6 gr/dL'nin altındaki hastalarda daima transfüzyon tedavisi gerekir.

4096 Hemoglobın değeri 6-10 gr/dL ve stabil hastalarda klinik durumun değerlendirilmesi gerekir.

4097

4098 **ÖNERİ**

4099 Hemoglobin değeri 10 gr/dL ve üstünde olan hastalarda nadiren transfüzyon gerekir (11, 12, 13, 14)
4100 **(Kanıt düzeyi : IC).**

4101 Akut kanamalı bir hastada Hct değeri, plazma hacmi yeniden sağlanana kadar, normal, hatta artmış
4102 olabilir. Hipovolemi varlığında Hct kan kaybını yansıtmaz. Bu durumdaki hastalarda klinik
4103 değerlendirme çok önemlidir (11,12,13,14) **(Kanıt düzeyi : IC).**

4104 Bir çok çalışma, Hb transfüzyon eşik değerinin 7-8 gr/dL olduğu restriktif transfüzyon stratejisi ve
4105 eşik değerin 10 gr/dL olduğu liberal transfüzyon stratejisi arasında altta yatan kardiyovasküler
4106 hastalığı olan hastalar dışında 30 günlük mortalitede bir fark olmadığını göstermiştir (11,12,13,14)
4107 **(Kanıt düzeyi : IC).**

4108

4109

4110 **3.5.2.2. Trombosit Konsantresi Transfüzyonu Endikasyonları nelerdir?**

4111 **ÖNERİ**

4112 ✓ Trombosit transfüzyon kararı sadece trombosit sayısı ile verilmemeli, hastanın klinik durumu
4113 göz önünde bulundurulmalıdır (ateş >38.5°C, koagülasyon bozukluğu, yakın zamanda kanama
4114 ve nörolojik problem) (15,16,17) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4115 ✓ Trombosit fonksiyonları normal olan postoperatif hastada trombosit sayısı >100.000/ mm³
4116 iken trombosit transfüzyonu nadiren gerekir, < 50.000/ mm³ ve devam eden kanama
4117 varlığında transfüzyon gereklidir (15,16,17) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4118 ✓ Trombosit sayısı 50.000 – 100.000/ mm³, trombosit fonksiyon bozukluğu, yüksek kanama
4119 riski ve beyin, göz gibi kritik bölgelerde kanama riskinin olduğu özel koşullarda transfüzyon
4120 gerekmektedir (15,16,17) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4121 ✓ Konjenital veya kazanılmış (antitrombosit ilaçlar, kardiyopulmoner bypass) trombosit
4122 fonksiyon bozukluklarında trombosit sayısından bağımsız olarak trombosit transfüzyonu
4123 endikedir (15,16,17).

4124 ✓ Trombosit yıkımında artışa (heparine bağlı trombositopeni, otoimmün trombositopeni,
4125 trombotik trombositopeni) bağlı trombositopenide profilaktik trombosit transfüzyonu etkili
4126 değildir (17, 18) **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4127 ✓ Anemik ve trombositopenik (trombosit sayısı ≤20.000 mm³) fakat aktif kanamayan hastada,
4128 Hct'i %30 civarına yükseltmek aktif kanama riskini azaltır (19,20,21) **(Kanıt düzeyi : IC).**

4129 ✓ Trombosit sayısı, transfüzyondan önce, transfüzyondan 1 ve 24 saat sonra ölçülmeli ve
4130 trombosit sayısındaki artış değerlendirilmelidir (19) **(Kanıt düzeyi : IC).**

4131 **3.5.3. Post-operatif Kan Toplanması Nedir, Nasıl uygulanır?**

4132 Postoperatif toplanan kanın transfüzyonu allojenik kan transfüzyonunu azaltan, teorik olarak basit
4133 ve ekonomik bir yöntemdir. Elektif ameliyatlarda özellikle ortopedi, kalp cerrahisi ameliyatlarında
4134 uygulanabilir.

4135 **ÖNERİ**

4136 Mutlak kontrendikasyonu cerrahi sahanın bakteriyel kontaminasyonu ve eritrosit yıkımını arttıracak
4137 talasemi ve orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalıklardır (22) **(Kanıt düzeyi : IC)**.

4138 Post-operatif kan toplamak amacıyla kullanılan aletler, cerrahi direnden hastanın kaybettiği kanı
4139 uygun bir konteyner içine toplayıp, hastaya yeniden infüze eden aletlerdir. Bu işlem için iki sistem
4140 kullanılmaktadır:

- 4141 • Yıkamadan Kan Toplayan Sistemde; kan iki ayrı filtreden geçmekte, antikoagülan
4142 kullanılmamaktadır. Bu sistem basit, ekonomik ve kullanımı kolaydır.
- 4143 • Yıkayarak Kan Toplayan Sistem; pahalıdır ve kullanmak için yetişmiş eleman gereklidir.

4144

4145

4146

4147 ÖNERİ

4148 Yıkanmamış kan kullanımı post-operatif kan toplama kapsamında yeterince güvenli ve etkili değildir,
4149 ekonomik açıdan avantaj sağlamaz (23) **(Kanıt düzeyi: IC)**.

4150 Yıkanarak toplanan kan; normal fonksiyon gösteren, yaşayan eritrositlerin biyoaktif atıklarını
4151 içermeyen bir konsantredir. Bu ürün modern transfüzyon ürünleri ile uyumludur, kanı alan hastada
4152 olumsuz reaksiyonlara sebep olmaz ve önemli derecede kan kaybı olan durumlarda kullanıldığında
4153 ekonomik olarak avantaj sağlar (24, 25) **(Kanıt düzeyi: IC)**.

4154 Post-operatif kan toplama yönteminin, postoperatif dönemde toplam kan hacminin %10' dan
4155 fazlasının kaybedilebileceği operasyonlarda kullanılması uygundur (23, 24, 25) **(Kanıt düzeyi: IC)**.

4156 Kaynaklar:

- 4157 1. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC Transfusion in the ICU. Chest. 1995; 108: 767-71.
- 4158 2. von Ahsen N, Müller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted
4159 erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. Crit Care Med. 1999; 27:
4160 2630-9.
- 4161 3. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, et al. Blood component use in critically ill patients. Anaesthesia.
4162 2002; 57: 530-4.
- 4163 4. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the
4164 impact of restrictive blood transfusion practice. Intensive Care Med. 2006; 32: 100-9.
- 4165 5. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. Crit Care. 2006; 10: 222.
- 4166 6. McLellan SA, McClelland DB, Walsh TS. Anaemia and red blood cell transfusion in the critically ill
4167 patient. Blood Rev. 2003; 17: 195-208.
- 4168 7. Goodnough LT, Shander A. Blood management. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 695-701.
- 4169 8. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions. Anesthesiology. 2000; 93: 242-55.
- 4170 9. Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. Transfusion. 2008; 48: 315-385.

- 4171 10. Verstappen WHJM, van der Weijden T, Sijbrandij J, et al. Effect of a practice-based strategy on
4172 test ordering performance of primary care physicians. A randomized trial. JAMA. 2003; 289: 2407-12.
- 4173 11. Società Italiana di Medicina TrASFusionale e Immunoematologia. Raccomandazioni SIMTI sul
4174 corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. 1a Ed. Milano: Edizioni SIMTI; 2008.
- 4175 12. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and
4176 Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies:
4177 an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood
4178 Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology. 2006; 105: 198-208.
- 4179 13. Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative blood transfusion. Value, risks, and
4180 guidelines. Anaesthesist. 2005; 54: 67-80.
- 4181 14. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care
4182 unit: a multicentre cohort study. Crit Care. 1999; 3: 57-63.
- 4183 15. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of trombosit
4184 transfusions. Br J Haematol. 2003; 122: 10-23.
- 4185 16. Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of trombosit. Acta Clin Belg.
4186 2007; 62: 36-47.
- 4187 17. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in
4188 patients with trombosit disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for
4189 Haemostasis and Thrombosis (SISST). Thromb Res. 2009, 124: e13-8.
- 4190 18. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of
4191 disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J
4192 Haematol. 2009; 145: 24-33.
- 4193 19. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma
4194 and trombosit. Blood Transfus. 2009; 7: 132-50.
- 4195 20. Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between
4196 haematocrit, bleeding time and trombosit adhesiveness. Br J Haematol. 1961; 7: 42-50.
- 4197 21. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro.
4198 Thromb Haemost. 2005; 94: 1213-8.
- 4199 22. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood
4200 transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 4: CD001888.
- 4201 23. Hansen E, Hansen MP. Reason against the retransfusion of unwashed wound blood. Transfusion.
4202 2004; 44 (12 Suppl): 45S-53.
- 4203 24. Dalen T, Bengtsson A, Brorsson B, Engstrom KG. Inflammatory mediators in autotransfusion drain
4204 blood after knee arthroplasty, with and without leucocyte reduction. Vox Sang. 2003; 85: 31-9.
- 4205 25. Krohn CD, Reikeras O, Molness TE. Complement activation and increased systemic and
4206 pulmonary vascular resistance indices during infusion of postoperatively drained untreated blood. Br
4207 J Anaesth. 1999; 82: 47-51.

4208 3.6. Yoğun bakım ünitesinde kan kullanım kılavuzu

4209 3.6.1. Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Transfüzyonu ve Anemiye Düzeltmeye Yönelik Tedaviler

- 4210 ✓ Anemi, yoğun bakım hastalarında sıklıkla karşılaşılan bulgulardan biridir. Yoğun bakım
4211 hastalarının yaşları, tanıları, eşlik eden hastalıkları ve hastalıklarının ciddiyet dereceleri

- 4212 farklıdır. Bu faktörler hastaların anemiye toleransını etkilemekte ve transfüzyonun kar-zarar
4213 oranını değiştirmektedir.
- 4214 ✓ Dünya Sağlık Örgütü anemiyi kadınlarda 12 gr/dL'nin, erkeklerde 13 gr/dL' nin ve ciddi
4215 anemiyi 8 gr/dL'nin altında Hb değeri olarak tanımlamıştır (1).
- 4216 ✓ Bu kılavuz, yoğun bakım hastalarında kan ve kan bileşenleri kullanımı için kanıta dayalı
4217 önerilerde bulunmaktadır.
- 4218 ✓ Bir hastanın optimal tedavisi, sadece bu kılavuzdaki önerilerle sağlanamaz, hekimin bulguları
4219 ve hastaya ait verilerin sentezini gerektirir.

4220 **SORU: Genel yoğun bakım hastalarında transfüzyon eşiği nedir?**

4221 **ÖNERİ (2-5)**

4222 Eşlik eden spesifik bir ko-morbiditesi olmayan yoğun bakım hastalarında transfüzyon eşiği ≤ 7 g/dL,
4223 hedef Hb değeri 7-9 g/dL aralığındadır (**Kanıt düzeyi: IB**).

4224 Yoğun bakım hastalarının çoğunda Hb değeri 9 g/dL'nin üzerine çıkarılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IB**).

4225

4226 Transfüzyon yönetimine rehberlik eden çalışmalarda, Hb değerleri <9 gr/dL olan yoğun bakım
4227 hastalarında, transfüzyon eşiğinin 10 gr/dL ve hedef Hb değerinin 10-12 gr/dL olduğu *liberal* grup
4228 ve transfüzyon eşiğinin 7 gr/dL ve hedef Hb değerinin 7-9 gr/dL olduğu *restriktif* grup arasında 30
4229 günlük mortalite ve ciddi ko-morbidite sıklığı açısından bir fark tesbit edilmemiştir. Yeni organ
4230 yetmezliğinin restriktif grupta daha az, liberal grupta ise akut respiratuvar distres sendromu
4231 (ARDS) gelişiminin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2, 3, 4,5).

4232 Bu çalışmalar, 10 gr/dL olan transfüzyon eşiğinin düşürülmesi eğilimi başlatmıştır(1).

4233 **SORU: Yoğun bakım hastalarında anemiyi düzeltmede eritropoetinin yeri var mıdır?**

4234 **ÖNERİ (6-10)**

4235 Eritropoietin, yoğun bakım hastalarında anemiyi düzeltmek amacıyla kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi :**
4236 **IB**).

4237

4238 Yoğun bakım hastaları, anemiye cevap olarak eritropoetin konsantrasyonunda fizyolojik bir artışı
4239 gerçekleştirmezler (6, 7, 8, 9). Eritropoezi stimüle eden ajanların en iyi bilineni eritropoetindir.
4240 Eritropoetin tedavisi demir desteği ile kombine edildiğinde transfüzyon ihtiyacını azaltabilir, ancak bu
4241 yarar transfüzyon eşiği 7 gr/dL olduğu zaman gözardı edilebilir (10). Özellikle profilaksi
4242 yapılmadığında, eritropoetin derin ven trombozu riskini artırır.

4243 **SORU: Yoğun bakım hastasında, anemi tedavisinde demir kullanalım mı?**

4244

4245 **ÖNERİ (9, 11, 12)**

4246 Demir eksikliğinin kesin kanıtı yokken, yoğun bakım hastalarında rutin demir desteği önerilmez **(Kanıt**
4247 **düzeyi : IIB).**

4248

4249 Enflamatuar cevap, yoğun bakım hastalarında demir belirleyicilerinin gösterilmesini karmaşık hale
4250 getirmektedir (9). Kronik hastalık anemisine benzer şekilde makrofajlar içerisine olan demir geçişi
4251 fonksiyonel demir eksikliğine sebep olur. Pek çok yoğun bakım hastasında kesin bir demir eksikliği
4252 kanıtı yoktur ve hastalar tek başına demir tedavisine cevap vermez (11,12).

4253

4254 **SORU: Yoğun bakım hastalarında, flebotomiye bağlı kan kaybı nasıl azaltılır?**

4255

4256 **ÖNERİ: (13,14)**

4257 Flebotomiye bağlı kan kayıplarını azaltmak için kan koruyucu örnekleme aletleri önerilmektedir
4258 **(Kanıt düzeyi : IC).**

4259

4260 Yoğun bakım hastalarında alınan kan örnekleri iyatrojenik anemiye sebep olmaktadır.
4261 Çalışmalar günlük flebotomiye eşlik eden kan kaybının önemli olduğunu ve ortalama 41 mL/gün' e
4262 vardığını göstermektedir. Kan koruyan aletler, örnekleme sırasındaki kan kaybını belirgin olarak
4263 azaltmakta, ancak anemi ve transfüzyonu önleyememektedir (13,14).

4264 **3.6.2. Özel Durumlarda Yoğun Bakım Ünitesinde Eritrosit Kullanımı**

4265 **SORU: Sepsiste kan kullanımı ile ilgili yaklaşım nasıl olmalıdır?**

4266 **ÖNERİ: (15-17)**

4267 Erken sepsis döneminde (ilk 6 saat) O₂ sunumunda yetersizlik bulgularını destekleyen kesin kanıt
4268 varsa, hematokrit değeri %30'un üstünde (Hb değeri 9-10 gr/dL) olacak şekilde transfüzyon yapılabilir
4269 **(Kanıt düzeyi : IIC).**

4270 Sepsisin geç döneminde, transfüzyon için eşik Hb değeri 7 gr/dL, hedef Hb değeri 7-9 gr/dL olmalıdır
4271 **(Kanıt düzeyi : IB).**

4272

4273 Sepsis, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, mikrovasküler akımda anormallikler gibi sebeplere bağlı
4274 olarak dokulara O₂ sunumunda yetersizlikle birlikte (15).

4275 Yoğun bakım hastalarına oksijen sunumu ve tüketimini artırmanın klinik iyileşmeyi arttırdığını
4276 destekleyen çalışmalar yapılmış (16,17), ancak daha sonraki yıllarda yapılan randomize çalışmalar ve
4277 meta analizler oksijen sunumu ve tüketimini arttırmanın klinik sonucu iyileştirmediğini ve
4278 mortaliteyi arttırdığını göstermiştir (18,19,20). Ancak bu bulgulara rağmen, O₂ taşıma kapasitesini
4279 arttırmak için, sepsis hastalarında ilk 6 saat içerisinde (**erken sepsis** döneminde) santral venöz
4280 oksijen saturasyonunu %70 veya miks venöz oksijen saturasyonunu % 65'in üstünde tutmak

4281 amacıyla hematokrit değerini %30'un üstünde (Hb değeri 9-10gr/dL) tutacak şekilde kan transfüzyonu
4282 yapılabilir (21).

4283
4284 **Geç sepsis** döneminde (ilk 6 saat sonrası), yapılan eritrosit transfüzyonu durumu daha komplike hale
4285 getirmektedir. Geç sepsis döneminde Hb değerini 9 gr/dL üzerine çıkarmayı destekleyen herhangi bir
4286 kanıt yoktur (18,19).

4287
4288 **SORU: Travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, akut iskemik beyin hasarında**
4289 **transfüzyon prensipleri nelerdir?**

4290 **ÖNERİ: (3,22,23)**

4291 Travmatik beyin hasarı tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri 7-9 gr/dL olmalıdır
4292 **(Kanıt düzeyi: IIC).**

4293 Travmatik beyin hasarı tanısı ile izlenen ve serebral iskemisi bulunan yoğun bakım hastalarında hedef
4294 Hb değeri > 9 gr/dL olmalıdır **(Kanıt düzeyi: IIC).**

4295 Subaraknoid kanama tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri 8-10 gr/dL olmalıdır
4296 **(Kanıt düzeyi: IIC).**

4297 Akut iskemik beyin hasarı (inme) tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri > 9 gr/dL
4298 tutulmalıdır **(Kanıt düzeyi: IIC).**

4299
4300 Kafa travmasını takiben, hipoksi, hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, vazospazm, serebral
4301 otoregülasyonun bozulması gibi pek çok faktör, serebral O₂ sunumunu (DO₂) bozar. Bu nedenle
4302 nöroloji yoğun bakım hastalarında serebral DO₂' nin sürdürülmesi ve hipoksinin önlenmesi tedavide
4303 esastır (23).

4304 Kafa travmasını takiben yoğun bakıma alınan hastalarda anemi sıklıdır. Transfüzyon ile O₂ taşıma
4305 kapasitesi artırılabilir, ancak artan Hct, viskozitede artışa bu da serebral kan akımında bozulma ve
4306 iskemiye sebep olur (3,22).

4307 Yoğun bakımda transfüzyon gerekliliğini araştıran bir retrospektif çalışma restriktif (7-9 gr/dL)
4308 veya liberal (10-12gr/dL) transfüzyon stratejisinin kafa travması geçirmiş yoğun bakım hastalarında
4309 mortalite üzerine etkisinde belirgin bir fark ortaya koymamıştır. Ancak çok güçlü kanıtlar olmasa da
4310 restriktif transfüzyon stratejisi bu grup hastalarda daha güvenli olabilir (22).

4311 Anemi, genellikle subaraknoid kanamada kötü prognoz ile birlikte, ancak transfüzyonun prognozu
4312 olumlu etkileyip etkilemediği de açık değildir. Hemodilüsyon (hedef ortalama Hct % 30),
4313 hipertansiyon, hipervolemi ile kombine edilerek subaraknoid kanamada tedavide kullanılmakta (3H
4314 tedavisi) ve subaraknoid kanamaya bağlı vazospazmı önlemektedir . Ancak tanımlayıcı çalışmalar,
4315 3lü H tedavisinin etkili olmadığını göstermiştir (22, 23).

4316 **SORU: İskemik kalp hastalığı olan yoğun bakım hastalarında transfüzyon prensipleri**
4317 **nelerdir?**

4318

4319 **ÖNERİ:** (5,24,25,26,27,28)
4320 Stabil anjinası olan, anemik yoğun bakım hastalarında Hb > 7gr/dL'de tutulmalıdır, transfüzyonla 10
4321 gr/dL'ye çıkarmanın yararı yoktur (**Kanıt düzeyi : IIB**).
4322 Akut koroner sendromu olan yoğun bakım hastalarında Hb > 8-9 gr/ dL' de tutulmalıdır (**Kanıt**
4323 **düzeyi : IIC**).

4324
4325 İskemik kalp hastalığı olan hastalar, anemiyi tolere edemez. Akut ve kronik iskemik kalp hastalığında,
4326 anemi, özellikle yaşlı hastalarda, kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite için bir risk
4327 faktörüdür (5, 21).
4328

4329 **SORU: Yoğun bakım hastasını mekanik ventilatörden ayırmayı kolaylaştırmak için kan**
4330 **transfüzyonu yapılmalı mı?**

4331 **ÖNERİ (29,30)**
4332 **Yoğun bakımda yatan ve Hb değeri > 7 gr/dL olan hastalara, mekanik ventilatörden ayırmayı**
4333 **(weaning) kolaylaştırmak amacıyla kan transfüzyonu yapılmamalıdır (Kanıt düzeyi: IIC).**

4334 Weaning, ekstübasyon ve ventilatörden ayırma işlemidir. Weaning başarısızlığı, DO₂ ve O₂ ihtiyacı
4335 arasındaki dengesizliğe bağlı olabilir.

4336 Başarısız weaning ile anemi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (32, 33).

4337 Bir başka çalışmada transfüzyonun mekanik ventilasyon süresinde artışa neden olduğunu
4338 göstermiştir (30).

4339 Weaningsi kolaylaştırmak için liberal transfüzyon stratejisini destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.

4340 **3.6.3. Yoğun Bakım Ünitesinde Trombosit Kullanımı**

4341 Trombosit, transfüzyonu, primer veya sekonder trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombositopenisi
4342 olan hastalarda, kanamayı önlemek veya tedavi etmek amacıyla uygulanmaktadır (31).
4343 Trombositopeni, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan bir problemdir ve kötü prognoza
4344 birliktedir (32, 33).

4345 **SORU: Yoğun bakım hastalarına profilaktik trombosit replasmanı ne zaman yapılmalı?**

4346 **ÖNERİ (33,34)**
4347 Yüksek kanama riski olmayan ve trombosit sayısı >10.000/mm³ olan yoğun bakım hastalarına
4348 profilaktik trombosit replasmanı yapılmamalıdır (**Kanıt düzeyi : IIC**).
4349 Ciddi kanama riski bulunan ve trombosit sayısı ≤20.000/mm³ olan hastalarda profilaktik trombosit
4350 transfüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi : IIC**).
4351 Yoğun bakım hastalarında aktif kanama durumunda veya cerrahi ve invaziv işlemler öncesi trombosit
4352 sayısı ≤ 50.000/ mm³ ise trombosit transfüzyonu önerilmektedir(**Kanıt düzeyi : IC**).
4353
4354

4355 Yoğun bakım ünitelerinde trombosit transfüzyonu genellikle trombositopeni varlığında kanamanın
4356 artacağı şüphesi ile profilaksi amacıyla yapılmaktır. Oysa ki, klinik deneyimler trombosit fonksiyonları
4357 normal ve trombosit sayısı $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda kanama riskinde bir artış olmayacağını
4358 göstermektedir (34).

4359 Kritik transfüzyon eşiği; hastanın bireysel kanama riskine, travmanın büyüklüğüne ve kanama riski
4360 olan bir olayla karşılaşma ihtimaline bağlıdır (32).

4361 Kesin tanı koymak veya ekarte etmek için lomber ponksiyon gereken ciddi sepsisli hastalarda (örn:
4362 meningokoksik sepsisten şüpheleniliyorsa) trombosit sayısına bakılmaksızın **lomber ponksiyon**
4363 yapılabilir. Eğer trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ ise trombosit transfüzyonu yapılmalıdır (33).

4364 **SORU: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda (YDP)’de transfüzyon yapalım mı?**

4365 **ÖNERİ (34 -37)**

4366 Ciddi kanaması olan yaygın damar içi pıhtılaşma sendromlu hastalara trombosit transfüzyonu
4367 yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

4368 İmmünolojik veya immünolojik olmayan sebeplerle trombosit turnover’ının arttığı, sepsis ve yaygın
4369 damar içi pıhtılaşma sendromlu hastalarda trombosit transfüzyonu gerekmektedir. Bu konuda
4370 elimizde herhangi bir prospektif çalışma bulunmamaktadır.

4371 Belirgin hemoraji ve trombositopeninin olduğu YDP’de, altta yatan hastalığın tedavisi ve pıhtılaşma
4372 faktörlerinin normal değerlere getirilmesine ilave olarak, trombosit transfüzyonu yapılması
4373 gerekebilir (34).

4374

4375

4376

4377 **SORU: Uygulanan trombosit, alıcı ile ABO ve Rh uyumlu olmalı mı?**

4378

4379 **ÖNERİ (31- 33)**

4380 Trombosit transfüzyonunda, ABO uygun trombosit konsantresi tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi : IC**).

4381 RhD -negatif hastaya, RhD -negatif donörden sağlanan trombosit konsantresi tercih edilmelidir (**Kanıt**
4382 **düzeyi: IC**).

4383 Üreme çağındaki RhD -negatif kadın hastaya, RhD -pozitif trombosit konsantresi transfüzyonu
4384 yapıldığında anti-D immunglobulin profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi : IC**).

4385 HLA ve trombosit spesifik antijenlerin yanı sıra trombositler ABO izoaglutininlerini taşımaktadır.
4386 Transfüzyonda ABO uygun olmayan trombosit konsantresi kullanımının immünmodülasyona sebep
4387 olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır. Nadiren, donör plazmasındaki izoaglutininler (anti-A ve
4388 anti-B) akut hemolitik transfüzyon reaksiyonuna sebep olmaktadır. Bu nedenle eğer mümkünse,
4389 trombosit konsantresi seçerken kan grubu (ABO) uygunluğu göz önünde bulundurulmalıdır(31).

4390 Trombosit konsantreleri, az miktarda eritrosit içermektedir. Bu nedenle, RhD faktör uygunluğu
4391 trombosit seçiminde gözönünde bulundurulmalı, özellikle genç ve üreme çağındaki kadın hastalarda
4392 RhD uygun trombosit konsantreleri tercih edilmelidir (33).

4393 Eğer RhD+ trombosit konsantresi zorunlu olarak üreme çağındaki RhD- kadın hastaya verilmişse,
4394 anti-D immun globülin profilaksisi yapılmalıdır (31,33).

4395

4396 **3.6.4. Yoğun Bakım Ünitesinde Taze Donmuş Plazma Kullanımı**

4397 Taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat gibi kan bileşenlerinin kullanımı oldukça sınırlıdır.
4398 Transfüze edildikleri zaman, öngörülemeyen yan etkilere sebep olabilirler(35). Restriktif kan ve kan
4399 bileşenlerinin transfüzyonunu öneren, çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (36,37).

4400 Yoğun bakım ünitelerinde TDP kullanımına dair öneride bulunan kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle klinik
4401 uygulamada, özellikle invaziv girişimlerden önce TDP kullanımı kararı çok değişkendir.

4402 **SORU: Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda koagülasyon testlerini düzeltmek**
4403 **için TDP kullanalım mı?**

4404 **ÖNERİ: (40,41)**

4405 Yoğun bakımda izlenen hastalarda sadece koagülasyon testlerini düzeltmek amacıyla TDP,
4406 uygulanmamalıdır (**Kanıt düzeyi : IC**).

4407

4408 Santral venöz kateterizasyon veya diğer invaziv girişimlerden önce profilaktik olarak TDP kullanılan
4409 hastaları içeren çok az sayıda prospektif çalışma vardır. Yapılan tek merkezli retrospektif cohort
4410 çalışmada INR $\geq$ 1.5 olan ve TDP transfüzyonu yapılan hastalar ve yapılmayan hastalar arasında
4411 kanama miktarı bakımından bir fark tespit edilmemiş, bununla birlikte transfüzyon yapılan hasta
4412 grubunda transfüzyonu takip eden 48 saat içinde **transfüzyon ilişkili akciğer hasarının(TRALI)** daha
4413 sık olduğu gözlenmiştir (38).

4414

4415 Konjenital veya kazanılmış sebeplere bağlı koagülasyon faktörlerinin eksikliği sonucu görülen aPTT
4416 veya PTZ'de uzama, INR düzeyinde artış (>1,5) bulunan yoğun bakım hastalarında aktif kanama
4417 mevcutsa veya invaziv girişimler öncesi profilaktik olarak TDP uygulanmaktadır.

4418 **SORU: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda TDP ne zaman kullanalım?**

4419 **ÖNERİ:(41)**

4420 Kanamanın eşlik ettiği veya invaziv girişim yapılacak YDP sendromu olan hastalara altta yatan sebebin
4421 düzeltilmesi ile beraber TDP transfüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi : IIC**).

4422

4423 **Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu**, sepsis, ciddi kan kaybı, toksinler (yılan sokması, amniotik sıvı,
4424 pankreatik enzimler), büyük damar yaralanmaları, hemostatik sistemi tetiklediği zaman

4425 gelişmektedir. Bu klinik olarak kompanse edilebilir ve sadece laboratuvar testleri ile gösterilebilir,
4426 ancak bu tetikleme dekompanzasyona, mikrovasküler kanama ve mikroanjiopatik trombüse sebep
4427 olabilir. Bu sırada tüm pıhtılaşma faktörleri, özellikle FV, FVIII, FXIII ve fibrinojen tüketilmektedir. Her
4428 ne kadar transfüzyon desteği gerekli olsa da, optimum tedaviye dair bir fikir birliği yoktur (41). YDP'e
4429 eşlik eden bir kanamanın olduğu durumlarda, TDP, trombosit ve kriyopresipitatı içeren bir tedavi
4430 uygulanmaktadır. Kanamanın olmadığı koşullarda laboratuvar test sonuçları ne olursa olsun kan ve
4431 kan bileşenleri kullanılmamalıdır.

4432 YDP veya sepsiste, TDP veya trombosit profilaksisi için bir kanıt yoktur.

4433 **SORU: Vitamin K antagonistlerinin etkisini geri döndürmek için TDP kullanalım mı?**

4434 **ÖNERİ (45, 46)**

4435 Ciddi kanamanın olmadığı durumlarda vitamin K antagonistlerinin (warfarin) etkisini geri döndürmek
4436 için TDP kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi : IIB**).

4437 Vitamin K antagonisti ile tedavi edilen, major kanaması veya intrakranial kanaması olan ya da
4438 ertelenemeyecek acil ameliyata alınacak hastalarda TDP kullanılmaktadır.

4439 Faktör konsantrlerinin bulunamadığı ve Warfarine bağlı major kanaması olan hastada TDP
4440 (15mL/kg) ve beraberinde iv vitamin K (5mg) önerilmektedir(42, 43).

4441 Bazı yoğun bakım hastalarında, özellikle lipid içeriği sınırlanmış beslenme ürünleri ile parenteral
4442 beslenen hastalarda vitamin K eksikliği gelişmektedir. Bu IV veya oral K vitamini ile düzeltilebilen
4443 PT' de uzamaya sebep olmaktadır. ***Pıhtılaşma zamanı uzamış bu kişilerde, karaciğer biyopsisi gibi***
4444 ***invaziv girişim planlanmış olsa bile yetersiz K vitamini alımının düzeltilmesi için TDP tercih***
4445 ***edilmemelidir (37).***

4446

4447

4448

4449 **SORU: Yoğun bakım hastalarında dolaşım hacmini arttırmak, hipoproteinemi, beslenme desteği**
4450 **veya immunglobülin eksikliğini yerine koymak için TDP kullanalım mı?**

4451

4452 **ÖNERİ**

4453 Dolaşım hacmini arttırmak, hipoproteinemi, beslenme desteği veya immunglobülin eksikliğini yerine
4454 koymak için TDP kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi : IC**).

4455 **3.6.5. Yoğun Bakım Ünitesinde Kriyopresipitat Kullanımı**

4456 Yoğun bakım hastalarında ağır hipofibrinojeneminin (< 1 g/l) bulunduğu durumda, aktif kanama,
4457 invaziv girişim veya travma mevcutsa fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat ile tedavi edilmelidir
4458 (41,44).

4459 **Kaynaklar**

- 4460 1.Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood
4461 hemoglobin concentration? Blood. 2006; 107: 1747–50.
- 4462 2. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill
4463 patients? Transfusion requirements in critical care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical
4464 Care Trials Group. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1618–23.
- 4465 3. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. JAMA.
4466 2002;288:1499-507.
- 4467 4. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert PC, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the
4468 literature. Trans Med Rev. 2002;16:187-99.
- 4469 5. Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, et al. & Audit of Transfusion in Intensive Care in Scotland Study G.
4470 Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines.
4471 Transfusion.2004; 44: 1405-11.
- 4472 6.Corwin HL, Gettinger A, Pearl GR, et al. & the EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of
4473 recombinant humanerythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA.
4474 2002;288: 2827–35.
- 4475 7. Corwin HL, Gettinger A, Pearl GR, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the
4476 critically ill–current clinical practice in the United States. Crit Care Med. 2004; 32: 39–52.
- 4477 8.Arroliga AC, Guntupalli KK, Beaver JS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six
4478 epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. [Erratum
4479 appears in Crit Care Med. 2009; 37(7):2330]. Crit Care Med. 2009; 37: 1299–307.
- 4480 9.Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following
4481 intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. Crit Care
4482 Med. 2009; 37: 1906–12.
- 4483 10.Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. & the EPO Critical Care Trials Group. Efficacy and safety
4484 of epoetin alfa in critically ill patients. N Engl J Med. 2007;357: 965–76.
- 4485 11. Walsh TS, Saleh EE, Lee RJ, McClelland DB. The prevalence and characteristics of anaemia at
4486 discharge home after intensive care. Intensive Care Med. 2006; 32: 1206–13.
- 4487 12. Munoz M, Breymann C, Garcia-Erce JA, et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an
4488 alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. Vox Sang. 2008; 94: 172–83.
- 4489 13. O'Hare D, Chilvers RJ. Arterial blood sampling practices in intensive care units in England and
4490 Wales. Anaesthesia. 2001; 56: 568–71.
- 4491 14. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al. The use of a blood conservation device to
4492 reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. Critical Care. 2010; 14: R7.
- 4493 15. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen
4494 transport or mixed venous PO2 in injured patients. J Trauma. 1982;22:741-6.
- 4495 16. Petilla V, Westbrook AJ, Nichol AD, et al. Age of red blood cells and mortality in the critically ill.
4496 Critical Care. 2011; 15: R116.

- 4497 17. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure
4498 sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102:208-15.
- 4499 18. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit*
4500 *Care Med* .2002;30:1686-92.
- 4501 19. Alia I, Esteban A, Gordo F, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment
4502 aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest*.
4503 1999;115:453-61.
- 4504 20. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill
4505 patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025-32.
- 4506 21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al . Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-
4507 directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345: 1368–
4508 377.
- 4509 22. Elf K, Nilsson P, Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organised
4510 secondary insult program and standardized neurointensive care. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2129–34.
- 4511 23. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. “Triple-H” therapy for cerebral vasospasm following
4512 subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2006; 4: 68–76.
- 4513 24. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial
4514 infarction. *N Engl J Med*. 2001; 345:1230–6.
- 4515 25. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after
4516 hip surgery. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2453-62.
- 4517 26. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, and et al. Santos, Transfusion requirements after cardiac surgery:
4518 the TRACS randomized controlled trial. *JAMA: the JAMA*. 2010; 304: 1559–67.
- 4519 27. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons
4520 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;
4521 104: 2263–8.
- 4522 28. Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, et.al. Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in
4523 patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 115–9.
- 4524 29. Ouellette DR. The impact of anemia in patients with respiratory failure. *Chest*. 2005; 128: 576S–
4525 82S.
- 4526 30. Silver MR. Anemia in the long-term ventilator-dependent patient with respiratory failure. *Chest*.
4527 2005; 128: 568S–75S.
- 4528 31. Recommendations for the transfusion of plasma and trombosit. Italian Society of Transfusion
4529 Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. *Blood Transfus*. 2009;7: 132-50.
- 4530 32. Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care settings. *Curr Opin Crit Care*.
4531 2010;16(4):309-16.
- 4532 33. Cameron B, Rock G, Olberg B, Neurath D. Evaluation of trombosit transfusion triggers in a
4533 tertiary-care hospital. *Transfusion*. 2007;47(2):206-11.
- 4534 34. Trombosit concentrates patients with elevated trombosit turnover. Cross-Sectional Guidelines for
4535 Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives Executive Committee of the German
4536 Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board. 2009;2: 25-37.
- 4537 35. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. The British
4538 Society for Haematology. 2004 ;126: 11–28
- 4539 36. Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care settings. *Curr Opin Crit Care*.
4540 2010;16(4):309-16.

- 4541 37. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma,
4542 cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol. 2004; 126: 11-28 .
- 4543 38. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill
4544 medical patients with coagulaopathy. Crit Care Med. 2005;33:2667-71.
- 4545 39. Stainsby, D., MacLennan, S. & Hamilton, P.J. Commentary. Management of massive blood loss: a
4546 template guideline. Br J Anaesth. 2000; 85: 487–91.
- 4547 40. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion
4548 Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group. Recommendations for the transfusion of
4549 plasma and trombosit. Blood Transfus. 2009;7:132-50
- 4550 41. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 1999; 341: 586–92.
- 4551 42. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston FE. Emergency oral
4552 anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor
4553 concentrate on correction of the coagulopathy. Thromb Haemost. 1997; 77: 477–80.
- 4554 43. Baglin TP, Keeling DM, Watson HC for the BCSH 2005 Guidelines on oral anticoagulation
4555 (warfarin): third edition update. Br J Haematol. 2005; 132: 277-85.
- 4556 44. New Zeland Clinical Practice Guidelines on the use of Blood Components Clinical Practice
4557 Guidelines on the Use of Blood Components 2001.
- 4558
- 4559
- 4560

4

GEBELİKTE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Güncellenme Tarihi: Aralık 2013

Hazırlayanlar:

Prof.Dr.Anıl Onan

Dr. Serhan Can İşcan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İçindekiler

4.1. Kritik noktalar

4.2. Gebelikte gerçekleşen hematolojik değişiklikler

4.3. Gebelikte obstetrik kanama

4.4.Post partum hemorajide tedavi

4586

4587

4588

4589

4590 4.1. Kritik Noktalar

4591

4592

4593

4594

4595

4596

4597

4598

4599

4600

4601

4602

4603

4604

4605

4606

4607

4608

4609

4610

4611

4612

4613

4614

4615

- Kan ve kan bileşenleri, yalnızca beklenen yarar olası risklerden daha ağır basmaktaysa kullanılmalıdır.
- Tüm gebelerin kan grubu ve antikor tarama testleri gebeliğin başında mutlaka yapılmalıdır. Gebeliğin 28.haftasında antikor tarama testleri tekrar edilmelidir.
- Birinci ve üçüncü trimestirde 11g/dl, ikinci trimestirde 10.5g/dl altındaki değerler anemi olarak kabul edilir.
- Eğer hemoglobin seviyesi antenatal dönemde 10.5g/dl den daha düşük ise kan kayıpları, hemoglobinopatiler dışlanmalıdır.
- Oral demir, gebelerin anemisinde ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Aneminin etkin olarak tedavi edilmesi transfüzyon ihtiyacını azaltacaktır.
- Plasental kan akımının yüksek olması nedeniyle gebelik ve doğum sırasında masif kanama ile karşılaşma şansızlığı bulunmaktadır. Bu nedenle bu kişilerin izlendiği merkezler her an böyle bir durum ile karşılaşabilecekmiş gibi hazırlıklı olmalıdırlar. Ayrıca merkezlerin kendilerine özgü bu amaçla hazırlanmış protokoller oluşturmaları da gereklidir.
- Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Sendromu düşünülen hastalarda tanı testlerinin sonuçlarını(koagülasyon) beklemeden tedaviye başlanmalıdır.
- Yenidoğanın hemolitik hastalığını önlemek için RhD(-) tüm lohusalara bebeğin Rh(+) olması durumunda doğumu izleyen ilk 72 saat içinde anti-Rh D immünglobülini uygulanmalıdır.
- Özellikle kısa doğum aralığı ve uzun emzirme süresi hikayesi olan gebeler demir eksikliği açısından yakın takip edilmelidir.
- Gebelikte aneminin önlenmesi için demir profilaksisi 120 mg/gün olacak şekilde önerilir. Eğer gebede anemi gelişir ise demir dozu 180 mg/güne çıkarılmalıdır.

4616 4.2.Gebelikte gerçekleşen hematolojik değişiklikler

4617

4618

4619

Modern tıpta gerçekleşen tüm ilerlemelere rağmen halen binlerce kadın gebelik komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu komplikasyonların en sık görüleni ise post-partum kanamadır. Bu nedenle öncelikli olarak gebelikte gerçekleşen hematolojik değişikliklerin bilinmesi gereklidir.

4620

4621

- Gebelikte plazma hacmi %40-50 oranında artar. Bu artış 32.haftada maksimum düzeye ulaşır ve toplam kan hacminin 60 ml/kg'dan 75 ml/kg'a çıkmasına yol açar.

- 4622 ➤ Eritrosit kitlesindeki artış %18-25 oranındadır. Bu artışın plazmada gerçekleşen artışın
4623 gerisinde kalması hemoglobin konsantrasyonunda fizyolojik bir azalmaya yol açar.
4624 ➤ Gebelikte 1500 ml(yaklaşık %25)kan kaybı tolere edilebilir.
4625 ➤ Özellikle son trimestirde demir ihtiyacı artar.
4626 ➤ Trombosit aktivasyonu, Faktör VIII ve IX düzeyi artmıştır. Fibrinolitik sistem baskılanmıştır. Bu
4627 nedenle tromboemboliye eğilim bulunmaktadır.

4628

4629

4630 4.3.Gebelikte obstetrik kanama

4631 Normal vajinal doğumda kanama miktarı yaklaşık 200 ml iken sezeryanda bu miktar 500 ml
4632 civarındadır. Eğer gebelikte Hb düzeyi 10 gr/dl altında değilse bu düzeyde bir kaybın transfüzyon
4633 ihtiyacı oluşturması beklenmez.

- 4634 ✓ Postpartum ilk 24 saatte 500 ml'den fazla kanama postpartum kanamadır.
4635 ✓ Bu miktar 1000 ml ve üzerinde ise majör postpartum kanama olarak adlandırılır.
4636 ✓ Olguların %90'nında sebep uterus atonisidir.
4637 ✓ Dünya Sağlık Örgütü'ne göre postpartum kanamadan ölüm riski, öncesinde anemisi olan
4638 hastalarda daha yüksektir.
4639 ✓ Gebelikte plazma hacmi yüksek olduğu için, postpartum kanamalarda hipovolemiye bağlı
4640 klinik bulgular erken dönemde maskelenebilir.

4641

4642 Postpartum Kanama İçin Risk Faktörleri;

- Primigravidite
- Makrozomi
- Polihidroamniyos
- Çoğul gebelikler
- Uzun veya indüklenmiş doğum eylemi
- Doğumun uzamış üçüncü evresi
- Grand multiparite
- Koryoamniyonit
- Antepartum kanama
- Operatif doğumlar
- Myomlar
- Maternal obezite
- Koagülasyon bozuklukları
- Önceki geçirilmiş sezeryan
- Spesifik tıbbi/ genetik

4643

4644 **4.4. Postpartum hemorajide tedavi**4645 **Her merkez kendi postpartum kanama protokolünü ve ekibini oluşturmaktadır.**4646 **Örnek Postpartum Hemoraji Tedavi Protokolü:**

- 4647 1. Merkezin daha önce oluşturduğu protokol kapsamında haber verilmesi gereken ekibi çağırın
4648 ve bilgilendirin. Bu ekipte; Kıdemli Kadın-Doğum Uzmanı, Ebe, Hemşire, Kıdemli Anestezi ve
4649 Reanimasyon Uzmanı, Transfüzyon Merkezi Sorumlusu ve eğer mevcut ise Hematolog
4650 bulunmalıdır.
- 4651 2. **Akut Anemide Transfüzyon Karar Kriterleri Tablosuna** göre hastanın transfüzyon ihtiyacını
4652 belirleyin.
- 4653 3. Çapraz karşılaştırma testi için kan bankasına kan örneği yollayın ancak, ciddi kanamalarda
4654 çapraz karşılaştırma testinin sonucu bekleyerek zaman kaybetmeyin.
- 4655 4. Yüksek konsantrasyonda oksijen verin (10-15 L/dakika).
- 4656 5. Hastanın başını indirip, bacaklarını yukarı kaldırın.
- 4657 6. İki büyük damar yolu açın (14 ya da 16 gauge).
- 4658 7. Normovolemi sağlanıncaya kadar kolloid ve/veya kristalloid infüzyonu yapılır.
- 4659 8. Toplam kan kaybı 1500 ml'den fazla ise eritrosit konsantresi ile transfüzyona başlanmalıdır.
4660 Çapraz karşılaştırma yapılmış eritrosit konsantresi gelene kadar O Rh (-) eritrosit konsantresi
4661 verilebilir.
- 4662 9. Mümkün ise kan ısıtıcısı ve basınçlı infüzyon cihazı ile transfüzyon yapılmalıdır.
- 4663 10. Kan filtresi ve dekstran kullanılmaz.
- 4664 11. Transfüze edilen her 6 ünite eritrosit konsantresine karşılık 4 ünite Taze Donmuş Plazma
4665 infüzyonu yapılır. Ayrıca PT, aPTT zamanı **NORMALİN** 1,5 katından fazla ise de 15 ml/kg
4666 dozunda Taze Donmuş Plazma transfüzyonu yapılmalıdır.
- 4667 12. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'den düşük ise trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.
- 4668 13. Fibrinojen düzeyi $1g/L$ 'den düşük ise kriyopresipitat 10 ünite (1 ünite/10 kg) olacak şekilde
4669 transfüze edilir.
- 4670 14. Hastaların; Hemogram ve Koagülasyon testleri istenir.
 - 4671 ✓ Kan basıncı ve nabız takibi yapılır.
 - 4672 ✓ Üriner kateterizasyon yapıp, saatlik idrar çıkışı takip edilir.
 - 4673 ✓ Dakikada solunum sayısı izlenir.
 - 4674 ✓ Bilinç durumu yakından takip edilir.
 - 4675 ✓ Kapiller dolum süresi izlenir.
 - 4676 ✓ Mümkünse santral venöz kateter takılıp CVP takibi yapılır.
 - 4677 ✓ Pulse Oksimetre kullanılır.
 - 4678 ✓ Hemoglobin ve Hematokrit takibine devam edilir.

15. Bir yandan da kanama durdurulmalıdır. En sık neden uterus atonisi olmakla birlikte diğer nedenler gözardı edilmemelidir.
- ✓ Serviks ve vajina yırtıklar açısından değerlendirilir.
 - ✓ Eğer konsepsiyon ürünleri uterusda kalmış ve aşırı kanama varsa hasta yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi değerlendirilerek tedavi edilir. Ayrıca uterusda kalmış konsepsiyon ürünleri uzaklaştırılır.
16. Eğer postpartum kanamanın sebebi Uterus Atonisi ise;
- ✓ Mesanenin boş olduğuna emin olunmalıdır.
 - ✓ 10 ü Oksitosin IV yavaş infüzyon ile verilir.
 - ✓ 0.5 mg ergometrin IV yavaş infüzyon ile verilir.
 - ✓ Oksitosin infüzyonuna başlanır [500 ml sıvı içine (tercihen Ringer Laktat) 40 ünite olacak şekilde ve 4 saatte verilir]
 - ✓ Kontraksiyonu uyarmak için uterus fundusuna masaj yapılır.
 - ✓ Kanama devam ederse Misoprostol 800-1000 mcg rektal uygulanır (Bkz.Postpartum Kanamanın Acil Medikal Yönetimi).
17. Kanama halen devam ediyorsa intrauterin balon kullanılır. Buna rağmen kanamanın devam ettiği durumlarda cerrahi hemostaz uygulanmalıdır.
- ✓ Bilateral Uterin Arter Ligasyonu
 - ✓ Bilateral İnternal İliac Arter Ligasyonu
 - ✓ Histerektomi

AKUT ANEMİDE TRANSFÜZYON KARAR KRİTERLERİ:

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Kan kaybı (ml);	< 750	750-1500	1500-2000	>2000
Hacim	< 15%	15 – 30%	30 – 40%	> 40%
Kalp hızı	< 100	>100	>120	>140
Kan basıncı	Normal	Normal	↓	↓
Nabız basıncı	Normal	↓	↓	↓
Solunum sayısı	14-20	20-30	30-40	>40
İdrar çıkışı (ml/saat)	>30	20-30	5-15	< 5
Santral Sinir Sistemi	Ajite	Huzursuz	Konfüze	Uykulu

4706

4707

4708

4709

4710

4711

4712 POSTPARTUM HEMORAJİNİN ACIL MEDİKAL YÖNETİMİ

İLAÇ	ETKİSİ	UYGULAMA	YAN ETKİLER
OKSİTOSİN	Üst uterin segmentin ritmik kontraksiyonunu uyarır.	- IM uygulandığına etkisi 2-3 dakikada başlar ve 60 dakikaya kadar sürer. - IV etki 1dakikada başlar, yarılanma süresi 3 dakikadır (Tekrarlanabilir). - İnfüzyon 40 ünite/500ml 4saat	Vazodilatasyonun sebep olduğu hipotansiyon - Yavaş uygulanmalı. - Kardiyak problemi olanlarda 10 ünite 30 dakikada infüze edilmeli Anti-diüretik hormon etkisi - Aşırı sıvı yüklenmesi ve pulmoner ödeme neden olur. - Hiponatremi
ERGOMETRİN	- Alfa reseptör aracılığıyla üst ve alt uterin segmentlerde kontraksiyonların devamını sağlar. - Oksitosinle kombine edilir.	2-5 dakikada etki eder, etkisi 3 saate kadar sürer. - Atoni devam ediyorsa 0.5mg IV verilir.	- Potent agonist olup kan damarlarında konstriksiyona neden olur. - Kusma - Hipertansiyon: hipertansiyon, preeklampsi, kardiyak hastalıkları olanlarda kullanılmamalıdır.
CARBOPROST	Prostoglandin alfa 2 analogu	IV uygulanmaz. - Kan damarlarından kaçınarak fundusa intramyometrial uygulanır (Ancak uterusun	Bronş düz kaslarını uyarabilir. Bu nedenle astımlılarda dikkatle kullanılmalıdır.

		damarlanması nedeniyle uygulama güçlüğü yaşanır). • 250µg her 15 dakikada bir intramüsküler olarak uygulanabilir(maksimum 2mg). • ANCAK, pratikte ikiden fazla uygulanmaz. Hastaların %85'inde ilk dozda cevap alınır.	• Ciddi intrapulmoner şant • Hipoksi
MİSOPROSTOL	• Prostaglandin E₁ analogu • Isıya dayanıklı soğutucuya ihtiyaç duymaz. • Ucuzdur.	• Birçok uygulama yolu mevcuttur(oral, sublingual, rektal). • 800-1000mcg (3 dakika içinde etki eder.)	• Pireksi, Titreme

4713

4714

4715

4716 **Kaynaklar:**

- 4717 1. Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention
4718 and treatment of postpartum hemorrhage. International Journal of Gynecology & Obstetrics.
4719 2013 Dec;123(3):254-6.
- 4720 2. Jeannie L. Callum and Sandro Rizoli. Assessment and management of massive bleeding:
4721 coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. Hematol
4722 Educ Program 2012; 2012: 522-8.
- 4723 3. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of
4724 massive blood loss. British Journal of Haematology 2006; 135: 634-641.
- 4725 4. ACOG Practice Bulletin No.95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; Jul 112(1): 201-7.
- 4726 5. The Clinical Use of Blood- World Health Organization.
4727 www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Manual_EN.pdf

4728

4729

4730

4731

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Güncellenme Tarihi: Aralık 2013

Hazırlayanlar:

Yard.Doç.Dr. İbrahim Hirfanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı

(Gazi University, Medical Faculty, Department of Neonatology)

Beşevler, 06500, Ankara, Türkiye /Turkey

4760
4761
4762
4763
4764
4765
4766
4767
4768
4769
4770
4771

İçindekiler

- 5.1.** Yenidoğan Döneminin Transfüzyon Tıbbı Açısından Sergilediği Farklılıklar
- 5.2.** Yenidoğanda Eritrosit Transfüzyon Uygulamaları
- 5.3.** Yenidoğanlarda Kan Değişimi Uygulamaları
- 5.4.** Yenidoğan Döneminde Taze Donmuş Plazma Transfüzyonunun İlkeleri
- 5.5.** Yenidoğan Döneminde Trombosit Transfüzyonunun İlkeleri
- 5.6.** Yenidoğan Döneminde Granülosit Transfüzyonunun İlkeleri

4772 5.1.Yenidoğan döneminin transfüzyon tıbbı açısından sergilediği farklılıklar

4773 Yenidoğanlar, tüm hasta grupları içerisinde en çok transfüzyon gereksinimi olan gruplardan birini
4774 oluşturmaktadırlar.

4775 Kendilerine özgü durumları nedeniyle transfüzyon gereksinimleri ve kullanılması gereken kan ve kan
4776 bileşenleri erişkinlerden farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar şu şekilde sıralanabilir;

- 4777 • Büyüme, organ olgunlaşması devam etmektedir.
- 4778 • Anne karnından dış dünyaya uyum süreci içindedir.
- 4779 • Transfüzyonun geç etkileri açısından beklenen yaşam süresi erişkinlerden uzundur.
- 4780 • Kan hacmi-torba hacmi ilişkisi farklıdır. Standart kan torbasının hacminden daha
4781 düşük hacimde kan bileşenine ihtiyaç duyarlar.
- 4782 • Kan grubu antikorları tam gelişmemiştir.
- 4783 • Tetkik kanı alınması sıklığı ve hacmi kan kayıplarının ve transfüzyon gereksiniminin
4784 artışına önemli katkıda bulunur.
- 4785 • CMV gibi virüslerin prematür bebeklerde enfeksiyon meydana getirme riski yüksektir.
- 4786 • Transfüzyon endikasyonları farklılık gösterebilir.
- 4787 • Transfüzyon eşik değerleri farklılık gösterir.

4788
4789 ***Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerin %80'inin transfüzyona ihtiyacı olur. Çoğu kez***
4790 ***birden fazla kan bağışısı ile karşılaşacaklardır.***

4791 5.2.Yenidoğanda eritrosit transfüzyonu uygulamaları

4792 Yenidoğanda eritrosit transfüzyonuna karar vermeden önce aşağıdaki soruların cevaplandırılması
4793 gereklidir;

- 4794 • **Aneminin nedeni nedir?**

4795 Zamanında doğan bebeklerde hemoglobin 2-3. ayda 10 g/dl'ye kadar düşebilir (Fizyolojik Anemi).
4796 Preterm bebeklerde bu düşüş 7-8 g/dl'ye dek inebilir (1). Etiyolojide kan kaybı (kanama ya da
4797 iatrojenik), hemoliz, yetersiz üretim (CMV veya Parvovirüs enfeksiyonu, Diamond-Blackfan Anemisi)
4798 ana sebepler olarak klinisyenin karşısına çıkar. Preterm bir bebekte tahmini flebotomi ile kan kaybı
4799 haftada 11-22 ml/kg kadardır ki bu bebeğin toplam kan hacminin %15 ila 30'una denk gelir. Bu
4800 nedenle minimal örnek miktarı ile çalışabilen testler kullanılmalıdır. Hemolitik nedenlerle ortaya çıkan

4801 anemi; immün nedenler, eritrosit membran defektleri ve eritrosit enzim eksiklikleri nedeniyle
4802 gelişebilir. Nadiren hemoglobinopatiler de rol alabilir. İlaçlar, toksinler ve mikroanjiopatik nedenler
4803 de benzer sonuçları doğurabilir (1).

4804

4805 • **Transfüzyona gerçekten gerek var mıdır?**

4806

4807 Dökümente edilmiş ilk kan transfüzyonundan (1828) bugüne dek yenidoğan bir bebeğe ne zaman ve
4808 hangi durumda bu işlemin yapılmasının doğru olduğu tartışması sürmektedir. Genel kural,
4809 transfüzyonu yapmanın faydası riskinden ağır basıyorsa o transfüzyonun yapılması lehinde karar
4810 verilmesidir. Pek çok klinisyen transfüzyon kararı için daha objektif ölçümlere (hemoglobin,
4811 hematokrit, oksijen sunumu ve kullanımı gibi) gereksinim duymaktadır.

4812

4813 • **Transfüzyon yerine uygulanabilecek alternatif tedavi yöntemleri var mıdır?**

4814 Eritrosit konsantresi transfüzyonu neonatal anemilerin çoğunda tek tedavi seçeneğidir (2-3).

4815 Özellikle preterm bebeklerde demir ve folik asit depoları yetersizdir. Bu nedenle destek verilmesi
4816 gerekir. Ancak bu nedenlere bağlı anemi genellikle yenidoğan döneminden daha sonra sorun
4817 oluşturmaktadır(4-6).

4818 Göbek kordonunun geç klemplenmesi bir seçenek olabilir. Umbilikal arter pulsasyonu durduktan
4819 sonra klemplenmesi önerilmektedir. Ayrıca 30- 120 sn sonra kordon klemplenir ise transfüzyon
4820 ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (7,8). Rutin eritropoetin kullanımı yan etkileri nedeniyle
4821 önerilmemektedir. Sadece geç anemi ya da dini nedenlerle transfüzyonu kabul etmeyenlerde
4822 kullanılabilir (9). Transfüzyon sayısı azalmakla birlikte, ortalama azalma bebek başına 1
4823 transfüzyondur. Maruz kalınan bağışçı sayısındaki azalma bebek başına birden daha azdır. Erken
4824 eritropoetin kullanımının prematüre retinopatisi riskini ve ciddiyetini arttırdığı gösterilmiştir.

4825

4826 • **Transfüzyonun olası riskleri nelerdir?**

4827 Transfüzyonun **hematolojik, immünolojik, enfeksiyöz, kardiovasküler, metabolik** komplikasyonları
4828 oluşabilir.

4829 • **Transfüzyon uygulamalarında sınırlayıcı politikaların uygulanması sorunlara yol açar mı?**

4830 Sınırlayıcı transfüzyon politikası yenidoğanlarda; hastanede yatış süresini, nekrotizan enterokolit,
4831 intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, sepsis sıklığını arttırmamıştır. Buna karşılık
4832 transfüzyon sıklığı ve bağışçı maruziyeti azalmıştır.

4833 • **Yenidoğanlarda transfüzyon için kullanılan eritrosit konsantresi küçük hacimlerde**
4834 **hazırlanabilmeli ya da 2-3-4...8'e bölünerek kullanılabilirdir. Neden?**

4835 Kan israfı azalır.

4836 Bebeğin karşılaşacağı bağışçı sayısı azalır. Böylece transfüzyon komplikasyonları azalır.

4837 Maliyet azalır.

4838 Bebeğe hesaplanandan fazla kan verilmesi önlenir (10,11).

4839 • **CMV enfeksiyonu açısından uygulanması gereken transfüzyon stratejisi ne olmalıdır?**

4840 Türkiye'de CMV seropozitifliği yüksektir. Ancak; prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde
4841 (<1500g) transfüzyon ilişkili primer CMV enfeksiyonunun mortalitesi ve morbiditesi çok yüksektir. Bu
4842 nedenle bu grup bebekte ve CMV negatif anne bebeklerinde CMV geçişini azaltmak için aşağıdaki
4843 öneriler uygulanır:

- CMV negatif bağışçı
- Dondurulmuş deglisierolize eritrositler
- Lökosit filtreleri (12-14)

4848 • **Eritrosit Transfüzyonu Öncesi Hangi Laboratuvar Testlerinin Yapılması Gereklidir?**

4849 Alloimmünizasyon 4 aydan daha küçük bebeklerde immünolojik immatürasyon nedeni ile genellikle
4850 izlenmez. Bu durum bazı testlerin yapılmasını gereksiz hale getirir.

4851 Rutin kan bankacılığında yapılması gereken zorunlu testlerden olan; reverse gruplama ve çapraz
4852 karşılaştırma testleri yenidoğanlarda gereksizdir.

4853 Başlangıç testleri olarak;

4854 **ABO ve D gruplaması**

4855 **Annenin serumunda antikor taraması**

4856 **Bebekte Direkt Coombs yapılır.**

4857 Eğer annenin antikör taraması pozitif ise sorumlu antijenin negatif olduğu eritrosit konsantresi
4858 transfüzyon için kullanılır(15).

4859 • **Transfüzyon ihtiyacını belirlemek için daha iyi bir belirteç bulabilir miyiz?**

4860 Eritrosit hacmi, Kan laktat düzeyi veya fraksiyonel oksijen ekstraksiyonu gibi belirteçler kullanılmaya
4861 çalışılmıştır. Ancak hiçbirisi hematokrit ve hemoglobinden daha iyi bir belirteç değildir. Kaldı ki, pratikte
4862 kullanılması da zordur (16-18).

4863 • **Eritrosit transfüzyonu için sıklıkla önerilen transfüzyon eşikleri nedir?**

İlk 24 saatte	Hb:12 g/dl
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki ilk hafta kümülatif kan kaybı	Kan hacminin %10'u kadar
Yoğun bakım ihtiyacı olan infant	Hb: 12 g/dl
Akut kan kaybı	Kan hacminin %10'u kadar
Kronik oksijen bağımlılığı	Hb:11 g/dl
Geç anemi, stabil hasta	Hb:7g/dl (15)

4864

4865

4866

4867 • **Yaşlı eritrosit transfüzyonu zararlı mıdır?**

4868 Saklama süresinin uzunluğuna paralel olarak artan potasyum düzeyi, yenidoğan hekimlerini
4869 oluşabilecek fatal aritmiler açısından kaygılandırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar; 15 ml/kg
4870 miktarını geçmeyen yavaş transfüzyonların komplikasyona yol açmadığını göstermiştir. Küçük
4871 miktarlarda ve yavaş transfüzyonda bağışçı maruziyetini azaltmak eritrositin yaşından daha önemlidir
4872 (19).

4873 • **Eritrosit Konsantrelerinin içinde bulunan ek solüsyonlar yenidoğanlarda transfüzyon**
4874 **güvenliğini sıkıntıya sokar mı?**

4875 Bu solüsyonlar eritrositlerin 42 güne kadar saklanabilmelerine olanak vermektedirler. Ek
4876 solüsyonların içerisinde bulunan mannitolün yol açabileceği osmotik diürez kaygısı yenidoğanlar ile
4877 ilgilenen hekimleri düşündürmektedir. **ANCAK**; düşük hacimdeki transfüzyonlarda transfüzyon ile
4878 verilen mannitol miktarı osmotik diürez yapacak miktarın altında kalmaktadır (20,21).

4879 **5.3.Yenidoğanlarda kan değişimi uygulamaları(Exchange Transfüzyon)**

4880 **5.3.1.Endikasyon ve Hedef:**

4881 Kan değişimi; özellikle kalp yetmezliği gelişmiş yenidoğanlarda şiddetli anemi varlığında ve ciddi
4882 hiperbilirubinemi tedavisinde endikedir. Bu klinik tablo yenidoğanın hemolitik hastalığında görülür.
4883 Yenidoğanın hemolitik hastalığındaki (YHH) tedavi hedefi antikorlarla reaksiyona girmiş eritrositleri ve
4884 fazla bilirubini kandan temizlemektir. Kan değişiminin klinik olarak henüz tartışmalı diğer
4885 endikasyonları ise, metabolik hastalıklar, sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromudur. Kan
4886 değişimi, ciddi yan etki potansiyeli olan bir prosedürdür. Bu yüzden mutlaka deneyimli kişilerce
4887 yapılmalıdır.

4888 **5.3.2.Kan Değişimi için kullanılacak bileşenin özellikleri nelerdir?**

- 4889 • Kan Değişimi için hazırlanacak kan iki bileşenden oluşur;
 - 4890 ○ Ek solüsyonu uzaklaştırılmış eritrosit
 - 4891 ○ Eritilmiş taze donmuş plazma
- 4892 • Eritrosit, O grubu veya maternal ABO grubu ile uyumlu Rh(-) olmalıdır.

- 4893 • Plazma tercihen AB grubundan olmalıdır.
- 4894 • Annenin antikor geliştirdiği herhangi bir eritrosit antijenini içermemeli ve anne serumu ile
- 4895 çapraz karşılaştırması uyumlu olmalıdır.
- 4896 • Beş günden daha taze olmalıdır (en uygun eritrosit fonksiyonunu ve düşük potasyum düzeyini
- 4897 sağlamak için).
- 4898 • CPD antikoagülanı içine toplanmış eritrosit kullanılmalıdır.
- 4899 • CMV seronegatif veya lökofiltrasyon yapılmış eritrosit konsantresi kullanılmalıdır.
- 4900 • Daha önce intrauterin transfüzyon yapılan bebeklerde ışınlama mutlaka gereklidir. Kan
- 4901 ışınılandıktan 24 saat içinde transfüze edilmelidir (Bkz. Transfüzyon İlişkili İmmünolojik
- 4902 Komplikasyonlar).
- 4903 • Ürünün hematokriti %50-60 olmalıdır.
- 4904 • Kan ısıtıcıları kullanılmalıdır.
- 4905 • Term bebeklerde 80-160 ml/kg, preterm bebeklerde 100-200 ml/kg hacminde değişim yapılır.

5.4. Yenidoğan Döneminde Taze Donmuş Plazma Transfüzyonunun İlkeleri

- Plazma transfüzyonunun yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki uygulama alanları tartışmalıdır. ÇÜNKÜ;

- Mortaliteyi azaltıcı etkisi,
- Nörolojik gelişim üzerine olumlu etkisi,
- İntraventricüler kanamayı önleyici etkisi,
- Kardiovasküler destek etkisi **YOKTUR.**
- Hacim genişletici olarak,
- Enfeksiyon ile mücadele için,
- İmmünolojik destek amacıyla **KULLANILMAZ.**

4920 Pıhtılaşma süresi term infantlarda erişkenlerden daha uzundur. Hatta prematürelde bu süre
4921 yetersiz karaciğer protein sentezi nedeniyle bir patoloji olmaksızın daha da uzundur. Bu nedenle
4922 koagülasyon parametrelerine ait değerler kendi yaş gruplarına ait normal değerler ile karşılaştırılarak
4923 yorumlanmalıdır (22,23). Belirgin koagülopatisi olan yenidoğanlar (PT ve aPTT değerleri normalin 1.5
4924 katından yüksek) ve kanama riski var ise (preterm, entübe ya da periventriküler kanama öyküsü olan)
4925 veya belirgin koagülopatisi olan ve ciddi invaziv girişim yapılacak yenidoğanlarda **15 ml/kg/doz ve**
4926 **ABO uygun** TDP transfüzyonu önerilir. TDP komorbid bir koagülopati varlığı olmadığı takdirde
4927 polisitemiyi tedavi etmek için kullanılmaz (22,23).

4928 5.5. Yenidoğan Döneminde Trombosit Transfüzyonunun İlkeleri

4929 • Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Trombositopeni Sıktır.

4930 Hasta yenidoğanların %75'i hayatlarının ilk iki gününde geçici bir trombositopeni tablosu
4931 içerisindeyirler. 4.gün civarında trombositleri artmaya başlar. Genellikle 10. gün civarında normal
4932 düzeylere ulaşır (%86) (24).

4933 • Yenidoğanlarda trombosit transfüzyonu için kullanılan eşik değerler nedir?

4934 Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ ve kanama varlığında
4935 Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$ ve invaziv girişim yapılacak ise
4936 Trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ ve klinik olarak stabil ise
4937 Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ ve klinik olarak stabil değilse
4938 Kalitatif trombosit hastalıklarının herhangi birinde kanama varlığı veya invaziv girişim yapılacağı
4939 sırada trombosit sayısına bakılmaksızın

4940 • Neonatal alloimmün trombositopenide önerilen tedavi stratejisi nedir?

4941 Neonatal alloimmün trombositopenide yüksek doz IVIG ile beraber sıklıkla anneden veya nadiren
4942 başka bir allojenik bağışçıdan elde edilen antijen negatif trombositler transfüze edilir.
4943 Bu hasta grubunda trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde tutulması önerilmektedir, çünkü insan
4944 trombosit spesifik alloantikoru trombosit fonksiyonlarını ciddi olarak bozabilir (22).

4945 5.6. Yenidoğan Döneminde Granülosit Transfüzyonunun İlkeleri

4946 • Granülosit konsantresi transfüzyonu ne zaman uygulanır?

4947 Hayatın ilk haftasında nötrofil sayısı $<3 \times 10^9/L$ veya daha sonraki dönemde $<1 \times 10^9/L$ ve antibiyotik
4948 ve/veya antifungal tedaviye yanıt vermeyen ağır bakteriyel veya fungal enfeksiyon varlığında
4949 Kalitatif nötrofil fonksiyon bozukluğu ve antibiyotik ve/veya antifungal tedaviye yanıt vermeyen ağır
4950 bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyon varlığında

4951 • **Granülosit konsantresi transfüzyonu nasıl uygulanır?**

4952 Transfüzyon günlük olarak yapılır.

4953 Enfeksiyon düzelene kadar veya nötrofil sayısı $>1 \times 10^9/L$ olana kadar devam edilir.

4954 Ürün mutlaka ABO uyumlu, çapraz karşılaştırma yapılmış ve irradiye edilmiş olmalıdır(22).

4955 **Kaynaklar**

- 4956 1. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of
4957 Prematurity. Neoreviews. 2008 Nov 1;9(11):e520.
- 4958 2. Sacher RA, Luban NL, Strauss RG. Current practice and guidelines for the transfusion of
4959 cellular blood components in the newborn. Transfus Med Rev. 1989 Jan;3(1):39-54.
- 4960 3. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood
4961 Rev. 2010 Nov;24(6):221-5.
- 4962 4. Bechensteen AG et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention
4963 of anaemia of prematurity. Arch Dis Child 1993; 69: 19-23.
- 4964 5. Worthington-White DA et al. Premature infants require additional folate and vitamin B-12
4965 to reduce the severity of anemia of prematurity. Am J Clin Nutr 1994; 60: 930-5.
- 4966 6. Haiden N et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate
4967 to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. Pediatrics 2006; 118: 180-8.
- 4968 7. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in
4969 clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology 2008;93:138-44.
- 4970 8. Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB, Bell EF,
4971 Rijhsinghani A. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of
4972 the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints.
4973 Transfusion. 2008 Apr;48(4):658-65.
- 4974 9. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion
4975 in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct
4976 17;10:CD004865.
- 4977 10. Sacher et al. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components
4978 in the newborn. Transfus Med Rev 1989; 3: 39-54.
- 4979 11. Liu EA et al. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor
4980 exposure transfusion program for premature neonates. J Pediatr 1994; 125,92-6.
- 4981 12. Gilbert GL et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by
4982 blood filtration to remove leukocytes. Lancet 1989; 333: 1228-31.

- 4983 13. Strauss RG. Selection of white cell-reduced blood components during early infancy.
4984 Transfusion 1993; 33: 352-7.
- 4985 14. Delage G. Transfusion – transmitted infections in the newborn. Transfus Med Rev 1995; 9:
4986 271-6.
- 4987 15. Mintz PD ed. Transfusion Therapy, Clinical Principles and Practice. 3rd ed. Bethesda,
4988 Maryland: AABB, 2008.
- 4989 16. Strauss RG Mock DM, Johnson K, Mock NI, Cress G, Knosp L, Lobas L, Schmidt RL. Circulating
4990 RBC volume, measured with biotinylated RBCs, is superior to the Hct to document the
4991 hematologic effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in preterm
4992 neonates. Transfusion 2003; 43: 1168-72.
- 4993 17. Frey B, Losa M. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements
4994 in anaemia of prematurity. Intens Care Med 2001; 27: 222-7.
- 4995 18. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM. A pilot randomised controlled trial of peripheral
4996 fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. Arch Dis Child
4997 Fetal Neonatal Ed. 2002; 86: F22-7.
- 4998 19. Liu EA et al. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor
4999 exposure transfusion program for premature neonates. J Pediatr 1994; 125:92-6.
- 5000 20. Luban et al. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for
5001 neonatal transfusions in newborn infants. J Pediatr 1993; 123: 783-8
- 5002 21. Goodstein MH et al. Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions
5003 in newborn infants. J Pediatr 1993; 123: 783-8.
- 5004 22. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. Transfusion
5005 guidelines for neonates and older children. British Journal of Haematology, 124, 433–453.
- 5006 23. Brandon S, Poterjoy DO, Cassandra D, Josephson, MD. Platelets, Frozen Plasma, and
5007 Cryoprecipitate: What is the Clinical Evidence for Their Use in the Neonatal Intensive Care
5008 Unit? Semin Perinatol. 2009; 33:66-74.
- 5009 24. Castle et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. J Pediatr
5010 1986;108:749-55.

5014

5015

5016

5017

5018

6

5019

5020

HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

5021

5022

5023

5024

5025 **Güncellenme Tarihi: Ocak 2014**

5026

5027 **Hazırlayanlar:**

5028 Prof. Dr. Yeşim Aydınok

5029 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

5030 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

5031

5032

5033

5034

5035

5036

5037

5038

5039

5040 **İçindekiler:**

5041 6.1. Homozigot β Talasemi

5042 6.1.1. Eritrosit Konsantresi Transfüzyonuna Başlama Kararı

5043 6.1.2. Düzenli Transfüzyon Kararı Alınan β Talasemili Çocuklarda, İlk Transfüzyondan Önce
5044 Tamamlanmış Olması Gereken İncelemeler

5045 6.1.3. β Talasemide Düzenli Transfüzyon Programının Esasları

5046 6.1.4. β Talasemide Kronik Transfüzyon Politikası

5047 6.1.5. β Talasemide Transfüzyonel Demir Birikimi

5048 6.1.6. β Talasemide Splenektomi

5049 6.1.7. β Talasemide Kök Hücre Nakli

5050 6.2. Orak Hücreli (Sickle Cell) Anemi

5051 6.2.1. Orak Hücreli Anemide Transfüzyon

5052 6.2.1.1. Amaç

5053 6.2.1.2. Orak Hücreli Anemide İdeal Hemoglobin Seviyesi

5054 6.2.1.3. Orak Hücreli Anemide Akut Transfüzyon Endikasyonları

5055 6.2.1.4. Orak Hücreli Anemide Elektif Transfüzyon Endikasyonları

5056 6.2.1.5. Orak Hücreli Anemide Kronik Transfüzyon

5057 6.2.2. Orak Hücreli Anemide Kronik Kan Transfüzyonu Komplikasyonları

5058

5059

5060

5061

5062 **6.1.Homozigot β Talasemi**

5063 β Talasemi, hemoglobin yapısında yer alan β globin zincirinin üretim eksikliğinden kaynaklanan,
5064 otozomal resesif kalıtılan, hereditör bir hemoglobin bozukluğudur. β globin geninde 200 den fazla
5065 mutasyon ve delesyon, β globin zincirinde değişik derecelerde üretim yetersizliği oluşturabilmektedir.
5066 Bu durum, her biri bir ebeveynden gelen, bir çift β globin geninin her ikisinde de söz konusuysa, β
5067 globin zincir üretiminde yetersizlik, β globin zincirleriyle hemoglobin tetrameri oluşturmak üzere
5068 bekleyen α zincirlerinin aşırılığına neden olmaktadır. Serbest α zincirlerinin oksidasyonu ile oluşan
5069 hem ve hemikromlar, eritrosit membranına yapışarak, membran yapısını bozmaktadır. Membran
5070 hasarı taşıyan eritrositler, kemik iliğinde ineffectif eritropoez ve periferik kanda ise hemolize
5071 uğrarlar. Bu durum, derin anemiye ve kemik iliğinde eritroid hiperplazi ve genişlemeye neden
5072 olmaktadır (1). Homozigot β Talaseminin klinik şiddeti (fenotip), taşınan genetik defektin şiddeti
5073 (genotip) ile ilişkili olarak; ağır transfüzyona bağımlı anemiden (Talasemi major), yine klinik belirtilerin
5074 bulunduğu şiddetli ancak transfüzyonsuz büyüme ve gelişmenin sağlanabildiği anemiye (Talasemi
5075 Intermedia) kadar değişen bir klinik spektrum gösterir. Talasemi major olgularının yaklaşık %85'i
5076 düzenli olarak transfüze edilmezlerse, 5 yaş civarında anemi nedeniyle kaybedilirler (2).

5077 **6.1.1. Eritrosit konsantrisi transfüzyonuna başlama kararı:**

5078 **6.1.1.1.** Homozigot β Talasemi tanısı alan bir çocukta, düzenli transfüzyon programına başlama kararı,
5079 klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde alınır.

5080 **6.1.1.2.** Genotip (homozigot veya bileşik heterozigot olarak bulunan β Talasemi
5081 mutasyon/delesyonları) Talasemi Major ve Talasemi Intermedia olgularını tanımlamak
5082 açısından fikir verici olsa da karar verdirici değildir.

5083 **6.1.1.3.** Talasemi Major ve Talasemi Intermedia kararında klinik değerlendirme en önemli basamaktır.

5084 **6.1.1.4.** Çocuklar, Talasemi Major veya Intermedia fenotipi yönünden karar aşamasına dek ayda bir
5085 kez monitorize edilirler.

5086 **6.1.1.4.1. Aylık değerlendirmelerde;**

5087 **6.1.1.4.1.1.** Öykü ve fizik bakı; anemi semptomları (fizik aktivite, irritabilite, gelişim basamakları), boy,
5088 ağırlık (büyüme eğrileri), vital fonksiyonlar (kalp atım hızı, solunum sayısı),
5089 hepatosplenomegali, yüzde kemik deformiteleri (alın ve maksiller kemiklerde
5090 belirginleşme, burun kökünde basıklık) değerlendirilir.

- 5091 **6.1.1.4.1.2.** Hemogloblin düzeyi ölçülür.
- 5092 **6.1.1.4.1.3.** Kilo alımında duraklama veya gelişimsel basamaklarda gerilik veya yüzde kemik
5093 değişikliklerinin başlaması veya ilerleyici hepatosplenomegali, veya Hb<7 g/dl ise hasta
5094 düzenli transfüzyon rejiminden yarar görecektir.
- 5095 **6.1.1.4.1.4.** Aneminin şiddetini arttırabilecek faktörler değerlendirilmelidir. Bunlar; folik asit eksikliği,
5096 akut ateşli hastalık, kan kaybı, beraber kalıtılmış olabileceği glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
5097 enzim eksikliği olabilir.
- 5098 **6.1.1.4.1.5.** Folik asit desteği başlanır veya eksik olmadığı gösterilir, akut ateşli hastalıktan bir hafta
5099 sonra halen hemogloblin düzeyi >7g/dl'e yükselmez, kilo alımında duraklamanın
5100 hemogloblin düşüklüğü dışında bir açıklaması bulunamaz ise düzenli transfüzyon kararı
5101 verilir.
- 5102 **6.1.2. Düzenli transfüzyon kararı alınan β Talasemili çocuklarda, ilk transfüzyondan önce**
5103 **tamamlanmış olması gereken incelemeler;**
- 5104 **6.1.2.1.** Seri hemogloblin ölçümleri (ayda bir kez), Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi, diğer
5105 anemi nedenlerinin dışlanmış ve tanıdan emin olunması (anne, baba, çocuk hemogloblin
5106 elektroforezleri)
- 5107 **6.1.2.2.** Çocuğun major grup (ABO-RhD) ve eritrosit fenotip incelemesinin (EeCc, cw, Kell, Jka, Jkb Fya,
5108 Fyb, P, Lea, Leb, M, N, S, s) yapılmış olması
- 5109 **6.1.2.3.** Bazal ALT, AST, LDH, total/direk/indirek bilirubin, üre, kreatinin ölçümü
- 5110 **6.1.2.4.** Bazal Hepatit A, B, C ve HIV serolojisi, CMV durumunun belirlenmesi
- 5111 **6.1.2.5.** Hepatit B aşılmasının yapılmış olması, yaşı uygunsa Hepatit A aşılması
- 5112 **6.1.2.6.** Hastanın, anne-baba ve kardeşlerinin doku tiplemesi
- 5113 **6.1.3. β Talasemide düzenli transfüzyon programının esasları**
- 5114 **6.1.3.1.** Bir kez transfüzyon kararı alındığında, pretransfüzyonel hemogloblin konsantrasyonu, 9.0-
5115 10.0 g/dl (ort. 9.5 g/dl) düzeyinde korunmalı, post-transfüzyon hemogloblin 15 g/dl'i
5116 aşmamalıdır. Bu transfüzyon pratiğinin, istenen yeterli kemik iliği eritropoez baskılanmasını
5117 oluşturduğu, büyüme ve gelişmeyi desteklediği, hipersplenizm gelişimini geçiktirdiği
5118 gösterilmiştir (3).
- 5119 **6.1.3.2.** Transfüzyon aralıkları, küçük çocuklarda 1–1.5 ayda bir iken giderek 2–4 haftada bir
5120 olabilmektedir. Klinik olarak stabil hastada, 10-15 ml/kg (maksimum 20 mg/kg) transfüzyon
5121 yapılması önerilir (4,5).
- 5122 **6.1.3.3.** Hemogloblin<5 g/dl ise veya kalp yetmezliği varsa, hacim yüklenmesinden kaçınmak için bir
5123 kerede 5 ml/kg gibi daha küçük hacimde eritrosit konsantresi transfüzyonlarıyla, hemogloblin
5124 dereceli olarak 9 - 10 g/dl'e yükseltilir.

5125 **6.1.3.4.** Transfüzyon kayıtları düzenli tutulmalıdır. Transfüze edilen eritrosit ünitesinin hacmi, Hct (%)
5126 değeri, hastanın pre-transfüzyon hemoglobin düzeyi ve hastanın ağırlığı; yıllık kan tüketim
5127 hızı ve demir birikim miktarının ölçümü için gerekli kayıtlardır (6). Genellikle, 3 ml/kg eritrosit
5128 konsantresi hemoglobin değerini 1 g/dl yükseltecektir.

5129 **6.1.4. β Talasemide kronik transfüzyon politikası**

5130 **6.1.4.1.** Talasemi majör olgularında plazma hacmi yüksektir. Transfüzyon için eritrosit konsantresi
5131 kullanılır. İki ünite eritrosit konsantresi gereksinimi olan hastalarda karşılaşılan donör sayısını
5132 ve transfüzyon risklerini azaltmak için, uygun donörlerden toplanan “çift doz eritrosit
5133 konsantresi” kullanılabilir.

5134 **6.1.4.2.** Hastalar, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için, laboratuvar tipi
5135 lökosit filtresi ile lökosit azaltılmış eritrosit konsantresi almalıdırlar.

5136 **6.1.4.3.** Alerjik reaksiyon geliştiren hastalarda, pre-medikasyon ile eritrosit konsantresi transfüzyonu
5137 yapılabilir. Ancak şiddetli alerjik/anaflaktik reaksiyon geliştiren olguların izleyen
5138 transfüzyonlarının yıkanmış eritrosit konsantresi ile gerçekleştirilmesi uygundur.

5139 **6.1.4.4.** Allo-immunizasyon geliştirme riski nedeniyle birçok merkez; ABO-RhD dışında, C,E,c,e,Kell
5140 uygun eritrosit konsantresi uygulamaktadır (7).

5141 **6.1.4.5.** ABO-RhD dışında uygunluğun tanımı; talasemi hastaları, transfüze edilen eritrositlerde
5142 bulunan ancak kendi eritrositlerinde bulunmayan eritrosit antijenlerine yönelik antikor
5143 geliştirme (allo-immunizasyon) potansiyeli taşımaktadır. En çok Rh antijen sistemi ve Kell
5144 antijenine karşı alloimmunizasyon görülür. Allo-immunizasyon gelişimini önlemek üzere,
5145 hastalar C,E,c,e,Kell eritrosit antijenleri içinde hangisi bakımından negatif iseler, seçilecek
5146 eritrosit konsantresi o antijen(ler)i taşıyamamalıdır. Alıcı ve kan bağışçısı arasında ırk
5147 farklılığının, alloimmunizasyon sıklığını arttıran önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (8).
5148 Rh DCcEe ve Kell fenotip uygun eritrosit süspansiyonu ile transfüzyonun alloimmunizasyonu
5149 azalttığını gösteren kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte üç gözlemsel
5150 çalışmada, alloimmunizasyon gelişimini önlemede, Rh DCcEe ve Kell fenotip uygun
5151 transfüzyonu destekler sonuç bildirilmiştir (9-11). Bir diğer çalışmada, Fya, Jkb, S ve s’in
5152 (önem sırasına göre) de önemli olduğu ve bu antijenler için fenotip uygun transfüzyonların,
5153 allo-immunizasyonu anlamlı olarak azaltabildiği gösterilmiştir (12). Geniş katılımlı bir İtalyan
5154 çalışmada ise bu konuda kesin bir sonuca varılamamıştır (13). Günümüzde geniş
5155 uygunlukta (ABO-RhD, C, E, c, e, Kell) eritrosit konsantresi sağlamanın avantajının görece
5156 düşük olduğu kararına varılmıştır (Rebulla 1995). Klinik çalışmalar, 4 yaşını doldurduktan
5157 sonra başlanan eritrosit konsantresi transfüzyonlarında allo-immunizasyon gelişme
5158 potansiyelinin belirgin olarak arttığını (%16) desteklemektedir (4).

5159 **6.1.4.6.** Gerek major kan grup antijenleri uygun (ABO-RhD) gerekse geniş antijenik uygunluk (ABO-
5160 RhD, C, E, c, e, Kell) sağlanarak yapılan transfüzyonlarda; Her transfüzyon öncesinde mutlaka
5161 “antikor tarama” yapılmalıdır.

5162 **6.1.4.7.** Antikor taramanın pozitif olduğu durumlarda, antikor tanımlama yapılmalıdır. Tanımlanan
5163 antikor(lar)ın yönelik olduğu eritrosit antijen(lerin)i taşımayan eritrosit konsantresi
5164 sağlanmalıdır. AHG çapraz karşılaştırma ile uygunluğu onaylanmış bileşen hastaya transfüze
5165 edilmelidir.

5166 **6.1.4.8.** Hastanın eritrosit antijenik fenotipinin önceden saptanmış olması, antikor problemi
5167 çözümünde önemli bir dayanak oluşturacaktır. Antikor tanımlamada saptanan olası allo-
5168 antikorların hasta antijenik fenotipinde yer almıyor olması beklenir. Antikor tanımlamada
5169 ekarte edilemeyen, potansiyel allo-antikorlar arasında, hasta eritrositlerinde antijenik olarak
5170 bulunanlar kolaylıkla elenebilirler.

5171 **6.1.4.9.** Allo-antikoru tanımlanmış olan hastalarda da her transfüzyon öncesi antikor tarama
5172 yapılmalıdır. Hastalar var olan allo-antikor(lar) dışında, başka eritrosit antijenlerine karşı da
5173 allo-antikor geliştirebilir.

5174 **6.1.4.9.1.** Bir kez klinik önemi olan bir allo-antikor saptanırsa, hasta yaşamı boyunca o allo-
5175 antikoru yönelik olduğu eritrosit antijeni için negatif eritrosit konsantresi ile transfüze
5176 edilmelidir. Çünkü allo-antikor negatifleşse dahi, yeniden aynı antijenik yapı ile
5177 karşılaşıldığında allo-antikor üretimi tetiklenecektir.

5178 **6.1.5. β Talasemide transfüzyonel demir birikimi**

5179 **6.1.5.1.** Kronik transfüzyon programının en ciddi yan etkilerinden biri transfüzyonla ilişkili demir
5180 birikimidir. Her bir ünite eritrosit konsantresi yaklaşık 200 mg demir içermektedir. Oysa
5181 vücudumuzdan demiri etkin olarak uzaklaştıracak fizyolojik bir mekanizma bulunmamaktadır.
5182 Fizyolojik yollarla günlük demir atılımı 2-4 mg/gün kadardır. Bu durum, yaşamının ilk
5183 yıllarından itibaren kronik transfüzyon programında olan Talasemi Major olgularında
5184 kümülatif bir demir birikimine ve demir toksisitesine neden olur.

5185 **6.1.5.2.** Transfüze edilen eritrosit konsantresi ile vücuda giren demir miktarı şöyle hesaplanır:

Eritrosit Konsantresi volüm (ml) x eritrosit konsantresi hematokriti (%) = saf eritrosit volümü (ml).

1 ml saf eritrosit, 1.08 mg demir taşır.

1 ünite eritrosit konsantresinin saf eritrosit volümü (ml) x 1.08= 1 ünite eritrosit konsantresi ile vücuda giren demir miktarı (mg) dır.

Yıllık transfüze edilen eritrosit konsantresi ünite sayısı (n) x 1 Ünite eritrosit konsantresi ile vücuda giren demir miktarı (mg) = transfüzyonlarla yıllık vücuda giren demir miktarı (mg) dır.

Yıllık vücuda giren demir miktarı (mg)/ hastanın vücut ağırlığı (kg)/365= mg/kg/gün olarak günlük demir birikimini verir.

5193

Talasemide günlük demir birikimi ortalama 0.3 – 0.5 mg/kg/gündür (6).

5194 **6.1.5.3. Şelasyon Tedavisi**

5195 Talasemi majör olgularında; 10-20 eritrosit konsantresi transfüzyonunu izleyerek ve serum ferritini
5196 1000 µg/L seviyesine ulaşınca demir şelasyon tedavisi başlanır ve serum ferritin seviyeleri 500-1000
5197 µg/L olacak şekilde sürdürülür (14). Düzenli kronik transfüzyon programına eşlik eden etkin demir
5198 şelasyon tedavisi Talasemi Major hastalarına daha az organ işlev kaybı ile daha iyi bir yaşam süresi
5199 sağlamaktadır (15).

5200 **6.1.6. β Talasemide splenektomi**

5201 Talasemi hastalarında şiddetli hemoliz, dalağın aşırı aktivitesi (extravasküler artmış eritrosit yıkımı ve
5202 ekstrameduller hematopoez) ile sonuçlanır. Bu durum aneminin şiddetini ve transfüzyon
5203 gereksinimini arttırır. Her ne kadar erken transfüzyon kararı ve hemoglobin seviyelerinin talasemi
5204 hastaları için uygun değer kabul edilen düzeylerde sürdürülmesi ile splenomegali önlenebilirse de
5205 hipersplenizm eninde sonunda gelişir. Bu durumda splenektomi kararı, hemoglobin seviyesini daha az
5206 transfüzyon gereksinimi ve sonuç olarak demir yükü ile korunmasını sağlar (16, 17). Splenektomi
5207 önceleri ekstravasküler hemolizi azaltmak için daha geniş anlamda kullanılırken, uzun dönemde
5208 gelişebilecek olan vasküler komplikasyonlar nedeniyle talasemi intermedia (18) ve talasemi majorde
5209 (19) giderek daha konservatif bir yaklaşımın uygulanması benimsenmiştir. Günümüzde talasemi
5210 majorde splenektomi, hipersplenizm nedeniyle transfüzyon gereksiniminde progresif artış ve demir
5211 yükünü kontrol altına almadaki güçlük durumunda uygulanır. Tek başına büyük dalak splenektomi
5212 endikasyonu olarak değerlendirilmez. Talasemi intermedia'da ise splenektomi daha da nadir bir
5213 karardır. Talasemi majör olguları yılda yaklaşık 200-220 ml/kg (Hct %70 olan) eritrosit konsantresi
5214 veya 250-275 ml/kg (Hct %60 olan) eritrosit konsantresi tüketmektedirler. Transfüzyon gereksinimi
5215 yıllık >250-300 ml/kg/yıl olması durumunda artmış eritrosit tüketiminden söz edilir (20,21) .

5216 **6.1.6.1. Yıllık transfüzyon gereksinimi >250-300 ml/kg/yıl olması durumunda aşağıdaki durumlar**
5217 dikkate alınmalıdır.

5218 ✓ Transfüze edilen eritrosit konsantrelerinin hemoglobin içeriği düşüktür. Yaklaşım;
5219 eritrosit konsantresi kalite kontrolü yapılmalıdır.

5220 ✓ Alloimmünizasyon vardır. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişmektedir. Yaklaşım;
5221 Antikor tarama yapılır.

5222 ✓ Hipersplenizm gelişmiştir. Yaklaşım; splenektomi yapılır.

5223 **6.1.6.2. Splenektomi**

5224 Hipersplenizm tanısı konulduğunda, elektif splenektomi planlanır. Splenektomi total olarak, uygunsa
5225 laparoskopik değil ise açık cerrahi yaklaşımla gerçekleştirilir. Splenektomi uygulanacak olgularda
5226 splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza aşıları yapılmış

5227 olmalıdır. Sıklıkla uygulama, 13 valanlı protein konjuge aşının splenektomiden 14 gün önce yapılması
5228 ve bunu izleyerek 23 valanlı pnömokok polisakkarit aşının splenektomiden 2 ay sonra yapılmasıdır.
5229 Pnömokok aşı rapeli 5 yıl sonra ve sonrasında da her 5–10 yılda bir tekrarlanır (22). Tek doz
5230 tetravalan meningokok aşısı ve 5 yıl aralarla rapel dozların uygulanması bazı otoriteler tarafından
5231 önerilmektedir (23) Tek doz Hemofilus influenza aşısı en azından erişkin hastalarda yeterli
5232 görünmektedir. Hastaların yıllık olarak influenza için aşılanması, mortaliteyi azalttığı gösterildiği için,
5233 önerilmelidir (24). Diş çekimi veya genel cerrahi uygulamalarda antibiyotik profilaksisi gereklidir. Son
5234 yenilenen rehber olan BCSH’de yaşam boyu antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (22). Splenektomili
5235 hastada 38°C yi aşan ateş yüksekliğinde, enfeksiyon odağı bulunmasa da mutlaka intravenöz
5236 antibiyotik uygulanır.

5237 **6.1.6.3. Splenektomi ve tromboembolik komplikasyonlar**

5238 Laparoskopik splenektomi sonrasında rutin farmakolojik tromboprofilaksi derin ven trombozu,
5239 pulmoner emboli, splenik veya venöz portal sistem tromboembolisinin önlenmesindeki etkinliği
5240 kanıtlanmış olmadığı için standart olarak uygulanmaz (25,26). European Association for Endoscopic
5241 Surgery, tüm hastalara subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisini perioperatif olarak
5242 önermektedir. Portal sistem venöz tromboembolizmi için yüksek riskli olgularda antikoagülan
5243 profilaksi 4 hafta süreyle verilmelidir. Talasemi İntermedia ve Talasemi Major’da splenektomi sonrası,
5244 hasta taburcu olmadan önce renkli doppler ultrason ile değerlendirme önerilir. Post splenektomi,
5245 splenik ven trombozu geliştiren olgularda, tedavi dozu düşük molekül ağırlıklı heparini izleyerek 3–6
5246 ay oral antikoagülan uygulaması olgu asemptomatik dahi olsa mutlaka verilmelidir. Uzun süreli
5247 aspirin uygulaması, talasemi intermedia veya arteriel tromboz için ilave risk faktörleri bulunan
5248 hastalar için önerilir (27). Splenektomi sonrası trombosit sayısının 1 000 000/mm³ üzerinde olduğu
5249 olgularda tromboprofilaksi için düşük doz asetil salisilik asit (100 mg/gün) verilir. Splenektomili
5250 hastaların elektif cerrahilerinde perioperatif tromboprofilaksi önerilir. Talasemili hastaların tromboz
5251 için ilave risk oluşturan durumlarında düşük molekül ağırlıklı heparinle antitrombotik profilaksi
5252 uygulanmalıdır (28,29).

5253 **6.1.7. β Talasemide kök hücre nakli**

5254 Çocukluk çağındaki Talasemi Major olgularında kök hücre nakli %85-90 şifa şansı sunmakta ve
5255 olguların %76-100’ü yaşamda kalmaktadır. Bu nedenle HLA tam uyumlu kardeş kök hücre vericisi
5256 varlığı değerlendirilmelidir. Hastanın yaşı, demir birikiminin şiddeti ve karaciğer fibrozis/hepatomegali
5257 varlığı, kök hücre naklinin komplikasyonları ve sağ kalım üzerine önemli risk faktörlerdir (30,31)

5258 **Kaynaklar:**

- 5259 1. Giardina P, Forget B. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz E ,Shattil S, et al, eds.
5260 Hematology: Basic Principles and Practice (5th ed). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008:
5261 535-563.
- 5262 2. Schwartz E Jr. Thalassemia syndromes. In: Miller D, Baehner R, eds. Smith's Blood Diseases of
5263 Infancy and Childhood (6th ed). St Louis, MO: Mosby; 1989:428.
- 5264 3. Cazzola M, Borgna- Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate
5265 transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing
5266 excessive expansion of erythropoiesis. Transfusion. 1997; 37: 135–140.
- 5267 4. Rebulli P, Modell B: Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major.
5268 Lancet 1991; 337: 277-280.
- 5269 5. Rebulli P. Blood transfusions in beta thalassaemia major. Transfus Med 1995; 89:739-761.
- 5270 6. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation
5271 therapy in beta-thalassemia major. Blood. 2008; 111(2):583–587.
- 5272 7. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada
- 5273 8. Vishinski EP, Earles A, Johnson R.A, Silvija Hoag M, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in
5274 sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood The new England Journal of
5275 Medecine Vol 322 no 23 1617-1621 1990
- 5276 9. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion Management of sickle cell disease. Blood 1993; 81:
5277 1109-23.
- 5278 10. Pearlman ES, Ballas SK. When to transfuse blood in sickle cell disease? Lessons from Jehovah's
5279 Witnesses. Ann Clin Lab Sci 1994;24:396
- 5280 11. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, et al. Effect of transfusion
5281 therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. Blood
5282 1984;63: 162-9.
- 5283 12. Schonewille H, van de Watering LMG, Brand A. Additional RBC alloantibodies after blood
5284 transfusions in a nonhematological alloimmunized patient cohort: is it time to take
5285 precautionary measures? Transfusion 2006; 46:630-35.
- 5286 13. Sirchia G, Zanella A, Parravicini A, Morelati F, Rebulli P, Masera G; Red cellalloantibodies in
5287 thalassaemia major: Results of an Italian Cooperative study. Transfusion 1985; 25: 110–112.
- 5288 14. Olivieri NF. The β -thalassaemias. NEJM 1999; 341(2): 99- 109.
- 5289 15. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with
5290 thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine Haematologica 2004; 89: 1187–93.
- 5291 16. Engelhard D, Cividalli G, Rachmilewitz EA. Splenectomy in homozygous beta thalassaemia: a

- 5292 retrospective study of 30 patients. *Br J Haematol.* 1975; 31(3): 391-403.
- 5293 17. Cohen A, Gayer R, Mizanin J. Long-term effect of splenectomy on transfusion requirements in
5294 thalassemia major. *Am J Hematol.* 1989; 30(4): 254-256.
- 5295 18. Taher, AT., Musallam, KM., Karimi, M., El-Beshlawy, A., Belhoul, K., Daar, S., Saned, MS., El-
5296 Chafic, AH., Fasulo, MR. & Cappellini, MD. Overview on practices in thalassemia intermedia
5297 management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL
5298 CARE study. *Blood*, 2010, 115; 1886–1892.
- 5299 19. Cappellini, M., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J., Taher, A. (Eds) (2008) Guidelines for
5300 the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd revised edn. Thalassaemia International
5301 Federation, Nicosia, Cyprus.
- 5302 20. Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al. Chelation therapy in beta-thalassemia major: III. The
5303 role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr.* 1981;99(5):695-699.
- 5304 21. Odame I, Rund D. Evidence-based treatment of thalassemia major. In: Crowther M, Ginsberg J,
5305 Schunemann H, Meyer R, Lottenberg R, eds. Evidence-Based Hematology. Boston, MA: Black-
5306 well; 2008:251-259.
- 5307 22. Davies, JM., Lewis, MP., Wimperis, J., Rafi, I., Ladhani, S. & Bolton-Maggs, PH. Review of
5308 guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or
5309 dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British committee for standards in haematology
5310 by a working party of the haemato-oncology task force. *British Journal of Haematology*, 2011,
5311 155; 308–317.
- 5312 23. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and
5313 Prevention. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices
5314 (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease.
5315 *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58; 1042–1043.
- 5316 24. Langley, J., Dodds, L., Fell, D. & Langley, GR. Pneumococcal and influenza immunization in
5317 asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. *BMC Infectious*
5318 *Diseases*, 2010; 10, 219.
- 5319 25. Krauth, MT., Lechner, K., Neugebauer, EAM. & Pabinger, I. The postoperative splenic/portal vein
5320 thrombosis after splenectomy and its prevention – an unresolved issue. *Haematologica*, 2008,
5321 93; 1227–1232.
- 5322 26. Wang, H., Kopac, D., Brisebois, R., Sample, C. & Shapiro, AM. Randomized controlled trial to
5323 investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis
5324 after laparoscopic splenectomy. *Canadian Journal of Surgery*, 2011, 54; 227–231.

- 5325 27. Mannucci, PM. Red cells playing as activated platelets in thalassemia intermedia. Journal of
5326 Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8; 2149–2151
- 5327 28. Geerts, WH., Bergqvist, D., Pineo, GF., Heit, JA., Samama, CM., Lassen, MR. & Colwell, CW.
5328 Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based
5329 Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 2008, 133; 381S–453S.
- 5330 29. Gould, MK., Garcia, DA., Wren, SM., Karanickolas, PJ., Arcelus, JI., Heit, JA. & Samama, CM.
5331 Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of
5332 thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice
5333 Guidelines. Chest, 2012, 141; e227S–e277S.
- 5334 30. Roberts IAG. Current status of allogeneic transplantation for haemoglobinopathies. Br J
5335 Haematol 1997; 98:1-7.
- 5336 31. Lawson SE, Roberts IA, Amrolia P, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia
5337 major: the UK experience in two paediatric centres. Br J Haematol. 2003; 120:289–95.
- 5338

5339 **6.2. Orak Hücreli (Sickle Cell) Anemi**

5340 Hemoglobin yapısındaki Beta globin zincirini kodlayan Beta globin genindeki nokta mutasyonu
5341 sonucu üretilen zincire “sickle zinciri” ve bu globin zincirinin yapısında yer aldığı hemoglobin tipine de
5342 HbS denilmektedir. Bu anormal hemoglobini homozigot olarak taşıyan bireylerde aneminin yanı sıra
5343 damar endoteline eritrositlerin adezyonu sonucu vazo-oklüzyon, pıhtılaşmanın aktivasyonu,
5344 trombosit aktivasyonu ve hemoliz ile karakterli vaskülopati görülür. Orak hücreli anemide morbidite
5345 ve mortalitenin önemli nedenleri; yineleyen vazo-oklüziv krizler, şiddetli anemi, enfeksiyonlar, akut
5346 göğüs sendromu ve çoklu-organ yetmezlikleridir (1-3).

5347 **6.2.1. Orak hücreli anemide transfüzyon**

5348 **6.2.1.1. Amaç**

5349 Orak hücreli anemi olgularında transfüzyonun 2 amacı vardır;

- 5350 ✓ Doku oksijenlenmesini iyileştirmek,
- 5351 ✓ Dolaşımdaki orak hücrelerin sayısını azaltarak organ hasarını önlemek.

5352 Orak hücreli anemi hastaları ara sıra transfüzyon gereksinimi gösterdiği gibi kronik transfüzyon
5353 programına da alınabilir. Randomize çalışmalar ile orak hücreli anemi olgularında, serebrovasküler
5354 olayların önlenmesinde, gebelik ve akut göğüs sendromu gibi durumlarda transfüzyonun etkileri

5355 değerlendirilmiştir (4-8). Orak hücreli anemi olgularında transfüzyon; akut transfüzyon
5356 endikasyonları, elektif endikasyonlar ve kronik transfüzyon uygulamaları olarak sınıflandırılabilir.

5357 **6.2.1.2. Orak hücreli anemide ideal hemoglobin seviyesi**

5358 Orak hücreli anemi hastalarında (S/S) olağan koşullarda hemoglobin 6-8 g/dl arasında değişir. Bu
5359 seviyelerde hemoglobin, transfüzyon endikasyonu oluşturmaz. Orak hücreli anemi olgularında
5360 transfüzyon kararı için belirgin bir eşik değer yoktur. Anemi, kardiyak veya solunumsal semptom
5361 oluşturuyor ve tolere edilemiyorsa transfüzyon endikedir. Transfüzyon sonrası hiperviskoziteden
5362 kaçınmak için hemoglobin seviyesi, 10 gramdan yüksek seviyelere çıkarılmamalıdır.

5363 **6.2.1.3. Orak hücreli anemide akut transfüzyon endikasyonları**

5364 Orak hücreli anemide hemoglobin seviyelerinde ani düşmeler, kan kaybı dışında; akut aplastik kriz,
5365 karaciğer ve/veya dalakta akut sekestrasyon veya hemolitik kriz sonucu oluşabilir.

5366 **6.2.1.3.1. Aplastik krize bağlı aneminin derinleşmesi;**

5367 Genellikle Parvovirus B19 sorumludur. Parvovirus hematopoezi inhibe eder. Orak hücreli anemi
5368 olgularında dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi kısa olduğundan, eritrosit üretimindeki duraklama
5369 aneminin ciddi olarak derinleşmesi ile sonlanır. Eritropoez durduğu için retikülositopeni belirgindir ve
5370 aneminin derinliği transfüzyon gereksinimi doğurabilir (9).

5371 **6.2.1.3.2. Sekestrasyon krizine bağlı aneminin derinleşmesi;**

5372 Akut sekestrasyon krizi, genellikle erken çocukluk döneminde hızlı gelişen ve ölümcül bir
5373 komplikasyon olarak ortaya çıkar. Kanın dolaşımdan ani olarak çekilip karaciğer ve/veya dalakta
5374 göllenmesi sonucu anemi derinleşir, hipovolemi ve hızlı gelişen splenomegali görülür. Semptomatik
5375 olgularda transfüzyon gereksinimi olur. Ancak sekestrasyondan sonra, eritrositlerin dolaşıma geri
5376 döneceği ve bunun yüksek hemoglobin değerlerine ve hiperviskoziteye neden olabileceği göz önünde
5377 bulundurulmalıdır (10-12).

5378 **6.2.1.3.3. Hemolitik krize bağlı aneminin derinleşmesi;**

5379 Viral, bakteriyel veya paraziter (malaria) enfeksiyonlar doğal olarak hemolizi arttırmalar. Bu durumda
5380 akut kan transfüzyonu gerektirebilecek derin anemi oluşabilir. Hemolitik kriz, retikülosit sayısının
5381 yüksek bulunması ile aplastik krizden ayırt edilir.

5382 **6.2.1.3.4. Orak hücreli anemide akut göğüs sendromu**

5383 Göğüs ağrısı, dispne veya hipoksiye eşlik eden ve akciğerde radyolojik olarak infiltratif görünüm
5384 saptanan durumlardır. Pulmoner infarkt, enfeksiyon veya her ikisinin bir arada olması sonucu

5385 gelişebilir. Patogenezi karmaşık olup; inflamasyon, hipoksi, vazooklüzyon, yağ embolisi ve
5386 hipoventilasyon rol oynar. Bu durumda transfüzyon, doku oksijenlenmesini düzeltmek amacıyla
5387 uygulanır. Kontrollü olmayan bazı çalışmalarda, transfüzyon sonrası klinik olarak hızlı iyileşme
5388 tanımlanmaktadır (13, 14). Ancak pO₂ erişkinde <60 mmHg ve çocukta <70 mmHg olursa, derhal
5389 exchange transfüzyon uygulaması ile dolaşımdaki HbS düzeyinin %30'un altına indirilmesi önerilir
5390 (11). Retrospektif bir çalışmada, akut göğüs sendromunun tedavisinde basit transfüzyon veya
5391 exchange transfüzyon arasında fark olmadığı bildirilmiştir (15). Akut göğüs sendromunun tedavisinde
5392 uygulanacak transfüzyonun tipi konusunda kesin kanıt oluşturabilecek nitelikte bir çalışma
5393 bulunmadığı bildirilmiştir (16).

5394 **6.2.1.3.5. Akut serebrovasküler olay**

5395 Orak hücreli anemi olgularında serebrovasküler hastalık sıklığı %11 olup, insidansının en yüksek
5396 olduğu yaş grubu 2-9 yaş arası çocuklardır (17, 18). Akut serebrovasküler olayda hızla transfüzyon
5397 yapılması, uzun dönem nörolojik fonksiyon üzerine etkili değildir (19). Ancak teorik olarak, akut
5398 serebrovasküler olaydan hemen sonra gerçekleştirilen transfüzyonun doku perfüzyon ve
5399 oksijenizasyonunu arttırarak dönüşümsüz iskemi ve iskemik alanın genişlemesini önlediği
5400 düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada akut serebrovasküler olay geçiren çocukta başlangıç
5401 tedavisi olarak exchange transfüzyon, normal transfüzyona göre, ikinci bir serebrovasküler olay
5402 gelişimini önlemede daha etkin bulunmuştur (20). Karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamakla beraber,
5403 uzman görüşü, serebrovasküler olayın kesin transfüzyon endikasyonu oluşturduğu yönünde olup, HbS
5404 düzeylerini <%30 olacak şekilde exchange transfüzyon yapılması önerilir (19-21).

5405 **6.2.1.3.6. Çoklu organ yetmezliği**

5406 Orak hücreli anemide vazooklüziv kriz nedeniyle en az 2 organda şiddetli organ yetmezliği
5407 gelişmesidir. Bu durumda, HbS düzeylerini <%30 olacak şekilde exchange transfüzyon yapılması
5408 önerilir (22).

5409 **6.2.1.3.7. Priapizm**

5410 Seksüel uyarı olmaksızın, istem dışı olarak en az 4 saat süren ağrılı ereksiyondur. Priapizm özellikle
5411 adolesan dönemde sıktır. Priapizm çok ağrılıdır ve kalıcı erektil disfonksiyon nedeni olabilir. Tıbbi acil
5412 durum olarak değerlendirilen priapizmde akut transfüzyonun, yararı tartışmalıdır (23).

5413 **6.2.1.3.8. Akut ağrılı (vazo-oklüziv) kriz**

5414 Komplike olmayan vazo-oklüziv krizde transfüzyon veya exchange transfüzyon endikasyonu yoktur
5415 (10, 11).

5416 **6.2.1.4. Orak hücreli anemide elektif transfüzyon endikasyonları**

5417 **6.2.1.4.1. Orak hücreli anemide preoperatif hazırlık**

5418 Cerrahi öncesinde HbS düzeyini azaltmak amacıyla exchange transfüzyon yapılması da tartışmalıdır.

5419 Elektif cerrahi olgularında operasyon öncesi basit eritrosit transfüzyonu (hedef Hb 9-10 g/dl) ile

5420 exchange transfüzyon (hedef HbS<%30) karşılaştırıldığında post-operatif komplikasyon sıklığı ve 'akut

5421 göğüs sendromu' gelişimi sıklığı iki grupta benzer bulunmuştur. Oysa, exchange transfüzyon

5422 grubunda transfüzyona bağlı komplikasyonların sıklığı 2 kat daha yüksek bulunmuştur (7). Operasyon

5423 öncesi hiperviskoziteye neden olmamak için hemogloblin düzeyi 10 g/dl'yi aşmayacak şekilde

5424 transfüzyon yapılmalıdır (10, 24, 25).

5425 **6.2.1.4.2. Orak hücreli anemi olgularında gebelik**

5426 Orak hücreli anemide anne ve bebek ölümü sıklığı artmıştır. Profilaktik transfüzyon alan ve almayan

5427 gruplarda anne ve bebek ölüm oranları, benzer bulunurken profilaktik transfüzyon uygulanan grubun

5428 ağırlı krizlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (8). Çoğul gebelik ve perinatal mortalite öyküsü bulunan

5429 gebelerde uygulanması önerilir (24, 26).

5430 **6.2.1.5. Orak hücreli anemide kronik transfüzyon**

5431 **6.2.1.5.1. Orak hücreli anemide serebrovasküler olayın önlenmesi:**

5432 Serebral kan akım hızı >200 ml/s olan olgularda serebrovasküler olay riskinin daha yüksek olduğu ve

5433 bu eşik değerle kronik transfüzyon programına alınan çocuklarda, alınmayanlara göre

5434 serebrovasküler olay gelişme riskinin %90 daha az olduğu saptanmıştır (6). Bu amaçla kronik

5435 transfüzyon programına alınan çocuklarda transfüzyonun ne kadar sürdürüleceği ayrı bir tartışma

5436 konusudur (27-30).

5437 Serebrovasküler olay gelişen erişkinlerde ise kronik transfüzyon programının profilaktik olarak

5438 uygulanmasının yararı prospektif olarak incelenmemiştir. Orak hücreli anemi olgularında sessiz

5439 serebral infarktlar gelişimi, magnetik rezonans görüntüleme ile gösterilebilir. Bu infarktların nöro-

5440 kognitif fonksiyonlarda azalmadan sorumlu olduğu bildirilse de (31), kronik transfüzyon uygulama

5441 endikasyonu yoktur.

5442 **6.2.1.5.2. Orak hücreli anemide akut göğüs sendromunun önlenmesi**

5443 Akut göğüs sendromu orak hücreli aneminin ölümcül bir komplikasyonudur. Tekrarlayan akut göğüs

5444 sendromunun önlenmesinde hidroksiüre bir tedavi seçeneğidir. Hidroksiüreye karşı tekrarlayan akut

5445 göğüs sendromu gelişen hastalar için HbS<%50 olacak şekilde kronik (exchange) transfüzyon

5446 uygulaması önerilmektedir (32, 33).

5447 **6.2.1.5.3.** Orak hücreli anemide vazo-oklüziv krizlerin önlenmesi
5448 Hidroksiüre tedavisinin ağırlı vazo-oklüziv krizleri anlamlı olarak azaltığı gösterilmiştir (21). Kronik
5449 transfüzyon programının da vazo-oklüziv krizleri azalttığı bilinmekle beraber, allo-immünizasyon,
5450 demir birikimi ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar dikkate alındığında, hidroksiüreye yanıt
5451 vermeyen, şiddetli ve sık tekrarlayan ağırlı krizleri olan hastalar ile sınırlı tutulmalıdır (33)

5452 **6.2.2. Orak hücreli anemide kronik kan transfüzyonu komplikasyonları**

5453 **6.2.2.1.** Orak hücreli anemide alloimmunizasyon
5454 (Bkz. Beta Talasemide transfüzyon politikası)

5455 **6.2.2.2.** Orak hücreli anemide demir birikimi
5456 (Bkz. β Talasemide transfüzyonel demir birikimi)

5457 Orak hücreli anemi olgularında, kronik transfüzyon politikası yerine exchange transfüzyon uygulaması
5458 ile demir birikimi ve şelasyon gereksinimi önlenebilir. Ancak bu uygulama ile daha fazla donör kanı ile
5459 karşılaşılacağı ve bu durumun alloimmünizasyon ve transfüzyonla geçen enfeksiyonlar gibi riskleri
5460 arttıracığı akılda tutulmalıdır. Orak hücreli anemide, beta talasemiden farklı olarak gastrointestinal
5461 demir emiliminde artış yoktur. Ayrıca, orak hücreli anemi olgularında şiddetli hepatik ve sistemik
5462 demir birikimine karşın kardiyak demir birikimi daha nadiren gelişir (34).

5463

5464

5465 **Kaynaklar:**

- 5466 1. Blood Transfusion Guideline, 2011, National Users' Board Sanquin Blood Supply, Organization;
5467 CBO, Netherland (Bu bölümün hazırlanmasında temel kaynak olarak kullanılmıştır).
- 5468 2. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin N Am
5469 2005; 19: 803 – 26.
- 5470 3. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study.
5471 Br J Haematol 2003; 123: 359 – 65.
- 5472 4. Styles LA, Abboud M, Larkin S, et al. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by
5473 elevated secretory phospholipase A2. Br J Haematol 2006; 136: 343 – 44.
- 5474 5. Adams RJ, Brambilla D. The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2)
5475 Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell
5476 disease. N Engl J Med 2005; 353: 2769 – 2778.

- 5477 6. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle
5478 cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;
5479 339: 5 – 11.
- 5480 7. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive
5481 transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease 1995; 333: 206 – 13.
- 5482 8. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant females with sickle
5483 cell disease. A randomized cooperative study. *N Eng. J Med* 1988; 319: 1447-52.
- 5484 9. Smith-Whitley K, Zhao H., Hodinka RL. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with
5485 sickle cell disease. *Blood* 2004; 422-427.
- 5486 10. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol*
5487 2001; 38 (1 Suppl 1):5-13.
- 5488 11. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL et al. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical
5489 review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev.* 2007; 21:118- 33.
- 5490 12. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr*
5491 2009; 21: 15-21.
- 5492 13. Mallouh AA, Asha M. Beneficial effect of blood transfusion in children with sickle cell chest
5493 syndrome. *Am J Dis Child.* 1988; 142:178-82.
- 5494 14. Emre U, Miller ST, Gutierrez M, et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell
5495 disease. *J Pediatr* 1995; 127:901-4.
- 5496 15. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, et al. Exchange versus simple transfusion for acute chest
5497 syndrome in sickle cell anemia in adults. *Transfusion* 2009; 49:863-68.
- 5498 16. Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, et al. Blood transfusions for treating acute chest
5499 syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1).
- 5500 17. Powers DR. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia. *Br J*
5501 *Haematol.* 2000;108:666–78
- 5502 18. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease:
5503 rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–94.
- 5504 19. Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic
5505 considerations. *Semin Hematol* 1991;28: 213–9.
- 5506 20. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple
5507 transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a
5508 retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006; 149:710-2.
- 5509 21. Charache S, Lubin B, Reid CD, et al. Management and therapy of sickle cell disease. No. 92-2117.

Washington, DC: US department of Health and Human Service, National Institutes of Health
Publication, 1992. p. 20.

22. Hassell KL, Eckman JR, Lane PA. Acute multiorgan failure syndrome: a potentially catastrophic complication of severe sickle cell pain episodes. *Am J Med.* 1994; 96:155-62.

23. Merritt AL, Haiman C, Henderson SO, et al. Myth: blood transfusion is effective for sickle cell anemia-associated priapism. *Canadian Journal of Emergency Medical Care* 2006; 8:119-122

24. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995; 86:3676-84.

25. Neumayr L, Koshy M, Haberkern C, et al. Surgery in patients with hemoglobin SC disease. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Am J Hematol.* 1998; 57:101-8.

26. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG et al. Transfusion Management of sickle cell disease. *Blood* 1993; 81:1109-23.

27. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL, et al. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *J Pediatr* 1991;118:337-78

28. Wilimas J, Goff JR, Anderson HR Jr, et al. Efficacy of transfusion therapy for one to two years in patients with sickle cell disease and cerebrovascular accidents. *J Pediatr* 1980; 96:205-8.

29. Rana S, Houston PE, Surana N, et al. Discontinuation of long-term transfusion therapy in patients with sickle cell disease and stroke. *J Pediatr* 1997; 131:757-60.

30. Cohen AR, Martin MB, Silber JH, et al. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1992;79: 1657-61.

31. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1996; 97: 864-70.

32. Hankins J. Chronic transfusion therapy for children with SCD and recurrent acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 258-61.

33. Miller ST, Wright E, Abboud M, et al. Impact of chronic transfusion on the incidence of pain and ACS during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle cell anemia. *J Pediatr* 2001; 139: 785-9.

34. Inati A, Musallam KM, Wood JC, Sheikh-Taha M, Daou L, Taher AT. Absence of cardiac siderosis by MRI T2* despite transfusion burden, hepatic and serum iron overload in Lebanese patients with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2009, 1; 83(6):565-71.

TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR**Güncellenme Tarihi: Ocak 2014****Hazırlayanlar:**

Dr. Ömür Kayıkçı
Dr. Fevzi Altuntaş
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi

İçindekiler:

- 7.1.** Giriş
- 7.2.** Hemolitik Reaksiyonlar
 - 7.2.1.** Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR)
 - 7.2.2.** Geçikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (GHTR)
- 7.3.** Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)
- 7.4.** Transfüzyon ilişkili Graft-versus-Host Hastalığı (TA-GvHH)
- 7.5.** Transfüzyon ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)
- 7.6.** Allerjik Transfüzyon Reaksiyonları: Ürtiker ve Anafilaksi

5569	7.7.	Transfüzyonla ilişkili İmmün Modülasyon (TRİM)
5570	7.8.	Post Transfüzyon Purpura (PTP)
5571	7.9.	Alloimmünizasyon
5572	7.9.1.	Eritrosit Alloimmünizasyonu
5573	7.9.2.	HLA Alloimmünizasyonu
5574	7.9.3.	HPA Alloimmünizasyonu
5575	7.9.3.1.	Trombosit Direnci Olan Hastaların Takibinde Uygulanması Önerilen Stratejiler
5576	7.9.3.2.	Trombosit Direnci ve Kanaması Olan Hastaların Takibi
5577	7.10.	Mikrokimerizm
5578		
5579		

7.1. Giriş

Herhangi bir kan ve kan bileşeni transfüzyonunun, uygulama sırasında ya da çoğunlukla sonrasında kimyasal, fiziksel ve immünolojik istenmeyen olumsuz etkileri olabilir. Transfüzyon reaksiyonları olarak adlandırılan bu olumsuz etkiler, yoğun transfüzyon yapılan kliniklerde nispeten sık karşılaşılan ve genelde selim olan tablolardır. Bununla birlikte bazı reaksiyonlar ciddi morbidite ve hatta ölüme yol açabilir. Günümüzde transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlara yönelik, tarama ve önleme stratejilerindeki gelişmeler, enfeksiyöz olmayan komplikasyonların transfüzyonla ilişkili mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni olmasına yol açmıştır. Örneğin transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilişkili dolaşım yüklenmesi ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları (HTR) sırasıyla transfüzyonla ilişkili ölümlerde ilk üç sırayı almaktadır. Transfüzyon pratiğinde; özellikle immünolojik transfüzyon reaksiyonlarında, başlangıç semptomlarının benzer olması nedeniyle nispeten selim bir reaksiyonla, ölümlerle sonlanabilecek bir reaksiyonun ayırt edilebilmesi ve belki de en önemlisi bu reaksiyonları önlemeye yönelik girişimler halen önemini koruyan konulardandır.

Bu bölümün konusu olan immünolojik transfüzyon reaksiyonları, nakledilen kan veya kan bileşeninin hücresel ve humoral bileşenleri ile ilişkili antijenler ile doğuştan ya da kazanılmış antikorların etkileşimleri sonucu gelişir. Kan transfüzyonu sonrası gelişebilen başlıca immünolojik reaksiyonlar şunlardır:

- I. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (HTR): Akut ve Gecikmiş
- II. Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)
- III. Transfüzyon ilişkili Graft-versus-Host Hastalığı (TA-GvHH)
- IV. Transfüzyon ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)
- V. Allerjik Transfüzyon Reaksiyonları: Ürtiker ve Anafilaksi
- VI. Transfüzyonla ilişkili İmmün Modülasyon (TRIM)
- VII. Post Transfüzyon Purpura (PTP)
- VIII. Alloimmünizasyon
- IX. Mikrokimerizm

7.2. Hemolitik Reaksiyonlar

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre akut ve gecikmiş transfüzyon reaksiyonu olarak iki alt guruba ayrılır. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunda (AHTR) semptomlar ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkarken, gecikmiş tipte bulgular tipik olarak 24 saatten daha geç ortaya çıkmaktadır (1).

7.2.1. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR)

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, alıcıda önceden oluşmuş antikorların aracılık ettiği, eritrositlerin kısa sürede tahrip edilmesi sonucu gelişen acil bir durumdur (2-4). Sıklıkla kan bileşenindeki etiket hatalarının sonucu olarak ABO uyumsuz eritrosit konsantresi verilmesi ile gerçekleşir (1,2). Transfüzyonun en ciddi, ancak önlenabilir bir reaksiyonudur. Bazı kazanılmış tipte anti-Rh, anti-Jk^a gibi antikorlar ile nadiren gelişebilse de, tipik olarak O grubu bir alıcıya O grubundan olmayan eritrosit konsantresi verilmesiyle gerçekleşir (2). Bu reaksiyon doğal olarak var olan IgM tipi anti-A ve anti-B antikorlarının kompleman aracılığıyla gerçekleştirdiği hızlı bir intravasküler hemoliz ile karakterizedir. Klinik olarak şok, akut tübüler nekroz ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına yol açabilir (2, 3). Nadiren kan grubu A, B ya da AB grubu olan bir kişiye, yüksek titrede ABO antikoruna sahip plazma içeren bileşenlerin verilmesi ile alıcı eritrositleri hemolize olabilir (2,4). İnsidansı transfüze edilen kan bileşeni başına 1:10.000-1:50.000 arasında değişmektedir (4). Mortalite oranı transfüze edilen kanın miktarına göre %10-60 arasında değişmektedir.

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu nasıl TANIMLANIR?

- Nakledilen eritrositlerin alıcıdaki immün aracılıklı yıkımıdır.

5625

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu SEBEBİ nedir?

- En sık neden ABO uyumsuz kan transfüzyonudur (anti-A, anti-B).

5626

5627

5628

5629

5630

5631

Semptomlar genelde spesifik değildir. Akut HTR'nin klasik triadı olan; hemoglobinüri, sırt ağrısı ve ateş nadiren gelişir (2). Ateşe ek olarak titreme, sırt-göğüs ve karın ağrısı, infüzyon yerinde ağrı, bulantı, kusma ve yaygın kanama görülebilir (4). Komadaki hastalarda ise bazen yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu yegane bulgu olabilir. Akut HTR geçiren hastaların plazmaları genellikle pembe renklidir. Direkt coombs testi (DAT) pozitif olabilir (2).

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Transfüzyonun başlanmasından hemen sonra ani gelişen anksiyete, ateş, titreme, sırt ağrısı, bulantı, kusma, başta dolgunluk hissi, yüzde kızarma, ekstremitelerde karıncalanma hissi, yan ağrısı, bronkospazm, nefes darlığı, siyanoz, taşikardi ve hipotansiyon ile karakterizedir.

5632

Operasyon sırasında AHTR'yi nasıl anlayabilirim?

- Operasyon sırasında aşırı kanama, yaygın sızıntı şeklinde kanama, açıklanamayan hipotansiyon, hemoglobinüri ve taşikardi ile kendi gösterebilir.

5633

5634

5635

5636

5637

5638

5639

5640

Akut HTR geliştiğinde transfüzyon hemen durdurulmalı ve damar yolu açık tutulmalıdır. Reaksiyona sebep olan ürün atılmamalı, tekrar çapraz karşılaştırma (CM) ve tiplendirme için kan bankasına geri gönderilmelidir. Hastanın bu arada hava yolu açıklığı ve hemodinamik açıdan stabilitesi sağlanmalıdır. İntravenöz %0,9'luk NaCl infüzyonu (SF) vakit geçirilmeden başlanmalıdır. Hastanın diğer kolundan alınan kan örneği ise plazma hemoglobini, DAT, kan grubu ve çapraz karşılaştırma için tetkik edilmelidir (2,5).

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu şüphesinde NE YAPMALIYIM?

- 1) Transfüzyona hemen son verilmeli
- 2) Doğru hastaya doğru ünitenin verildiği kontrol edilmeli (kayıt/ünite kontrol)
- 3) Hastadan idrar örneği ile hem hasta hem de verilen kandan yeterli miktarda kan örneği alınmalı
- 4) Kan kültürü örneği gönderilmeli
- 5) Hemoliz varlığını belirlemek için testler yapılmalı: Hemoglobin (Hb)/trombosit (PLT) sayısı, kan LDH, bilirubin ve haptoglobin düzeyi, Coombs testleri, plazma ve idrarda Hb tayini
- 6) Koagülasyon testleri çalışılmalı (erken dönemde normal):aPTT/PT, fibrinojen düzeyi, Fibrin yıkım ürünleri (D-dimer)
- 7) Kan merkezine kan örneği gönderilmeli: nakledilen üniteden ABO tip tayini, verici ünitesi örneğinden antikör tarama, verilen ünite ile alıcı serumunda (transfüzyon sonrası serum) çapraz karşılaştırma ve DAT çalışılmalıdır.

5641

5642

5643

5644

5645

Akut HTR'nin tedavisi; hastaya idrar çıkışı saatte 100-200 mL/saat olacak şekilde sıvı verilmesi ve yoğun destek tedavisi sağlanması şeklinde özetlenebilir. Dopamin gibi vazöpresör tedavi bazen gerekebilir. Ciddi böbrek yetmezliğinde hemodiyaliz gereksinimi olabilir (2).

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişti: NASIL TEDAVİ EDEBİLİRİM?

- 1) Transfüzyona hemen son verilmeli (Reaksiyonun şiddeti; doz bağımlıdır)
- 2) Bol sıvı ve diüretik verilerek akut böbrek yetmezliği önlenmeye çalışılmalı: Furosemid veya mannitol verilmeli.
- 3) Bikarbonat verilerek idrarın alkali yapılması (idrar pH >7.0), hemoglobinin asit hematin şeklinde böbrek distal tübülüne çökmesini önleyebilir.
- 4) Koagülopati gelişmiş ise tedavi edilmelidir: Trombosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat verilebilir.
- 5) Ağır olgularda yüksek doz kortikosteroid, oksijen, dopamin gerekebilir.
- 6) Akut böbrek yetmezliği durumunda: hemofiltrasyon ve hemodiyaliz gerekebilir.
- 7) Terapötik eritrosit aferezi ile uyumsuz eritrositlerin sayısı azaltılabilir.

5646

Akut HTR'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- 1) Kan grubu tayini ve antikor tarama testlerinin doğru ve eksiksiz yapılması
- 2) Çapraz karşılaştırma ve transfüzyon öncesi uygunluk testlerinin eksiksiz yapılması
- 3) Operasyona gidecek hastalara hasta bilgileri ve kan grubunu içeren bileklik takılması
- 4) Transfüzyon öncesi hasta bilgileri ile kan ürünü üzerindeki bilgilerin karşılaştırılması, kan grubu uyumuna bakılması
- 5) Kan verilen setten %0,9'luk NaCl dışında mayi verilmemesi

5647

5648

7.2.2. Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR)

5649

Gecikmiş HTR; kişinin daha önceki gebelik, transfüzyon ya da transplantasyon gibi nedenlerle karşılaştığı yabancı eritrosit antijenleriyle yeniden karşılaşması sonucu gelişen anamnestic antikor yanıtını ifade eden, genellikle transfüzyon sonrası 2-10 gün içerisinde görülen ve hemolizin genellikle ekstrasvasküler olduğu bir transfüzyon reaksiyondur (1,2,4).

5650

5651

5652

5653

Gecikmiş HTR nasıl TANIMLANIR?

- Transfüzyon sonrası 2-10 gün içerisinde gözlenen ekstrasvasküler hemolizdir.

5654

5655

Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu 1:1900-6700 transfüzyonda bir görülür ve genellikle akut reaksiyondan çok daha hafif seyirli bir klinik gidişi vardır (1). Gelişen alloantikorlar tipik olarak Rh (D, c, E, C ve e), Kidd (anti-Jk), Kell (anti-K), Duffy (anti-Fy) antijenlerine karşı gelişir ve transfüzyon öncesi taramalarda düşük titrelerde oldukları için tespit edilemeyebilirler (4).

5656

5657

5658

5659

Gecikmiş HTR SEBEBİ nedir?

- Sebep sıklıkla Anti-Rh, anti-Kell anti-Kidd, anti-Duffy antikorlardır. Bu olgularda ABO uyumsuzluğu söz konusu değildir.

5660

5661

Klinik olarak hafif ateş ile birlikte anemi, indirekt bilirübin, LDH'da hafif artış ve haptoglobülinde düşüş saptanabilir. Tanı sıklıkla yeni gelişen DAT pozitifliği ve antikor tarama testlerinde yeni tespit edilen pozitiflik, hemoglobinin artışının transfüzyon sonrası beklenenden daha az olması ve hemoliz bulgularının saptanması ile konmaktadır (2,6).

5662

5663

5664

5665

Gecikmiş HTR KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Genellikle daha hafif seyirlidir. Ateş, anemi, sarılık ile karakterizedir.

5666
5667
5668
5669

Ciddi hemolizin yokluğunda tedavi gerekmez. Semptomatik olgularda intavenöz sıvı verilmesi genellikle yeterlidir.

Gecikmiş HTR'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

- Genellikle IV sıvı verilmesi yeterlidir.

5670
5671
5672
5673
5674

Daha önce gecikmiş transfüzyon reaksiyonu gelişen hastalara gerektiğinde yeni transfüzyon öncesi antikor tanımlama testleri yapılmalı ve bu antijeni içermeyen ürünler ile transfüzyon yapılmalıdır (2, 6).

Gecikmiş HTR'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- Transfüzyon öncesi uygunluk testleri eksiksiz bir şekilde yapılmalıdır. Antikor tarama testi pozitif ise mutlaka antikor tanımlama yapılmalıdır. Klinik önemi olan antikor tespit edildiğinde antijen uygun bileşen verilmelidir.
- Hastaya taşıdığı antikoru belirten kart verilmelidir.

5675

7.3. Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu

5676
5677
5678
5679
5680
5681
5682

En sık görülen transfüzyon reaksiyonu olup tüm transfüzyonların yaklaşık olarak %1'inde görülür (7). Eritrosit transfüzyonlarında yaklaşık 1:330, trombosit transfüzyonlarında ise 1:20 oranındadır (1). Eritrosit ya da trombosit transfüzyonunu izleyen 1-6 saat içerisinde ortaya çıkan genellikle titremenin eşlik ettiği, vücut ısısında başka türlü açıklanamayan en azından 1 °C derece artışla karakterize bir reaksiyondur. Bazen de hafif dispne bu tabloya eşlik edebilir.

FNHTR nasıl TANIMLANIR?

- Transfüzyon sırasında veya sonrası ilk 6 saat içinde titremeyi takiben ortaya çıkan yüksek ateş reaksiyonudur.

5683
5684
5685
5686
5687
5688
5689

FNHTR selim, sekel bırakmayan, fakat hasta için rahatsız edici bazen de korkutucu olabilen bir reaksiyondur (2, 8). Üstelik titreme eşlik etsin ya da etmesin ateş ciddi bir akut hemolitik reaksiyonun ya da enfeksiyonun ilk belirtisi olabilir (2). Bu nedenle transfüzyon sırasında ateş geliştiğinde transfüzyon durdurulmalı ve yaşamı tehdit edebilecek durumlar açısından araştırmalar başlatılmalıdır. Bazen ateş, altta yatan hastalığın veya başka enfeksiyonların belirtisi olabilir (5).

FNHTR'da TANI nasıl konur?

- Ateş yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konur.

5690
5691

Transfüzyon sırasında ateş geliştiğinde NE YAPMALIYIM?

- 1) Aksi ispat edilene kadar hemolitik transfüzyon reaksiyonu olarak kabul edilmeli
- 2) Transfüzyona ara verilmeli
- 3) Öncelikle ateş nedeni sorgulanmalı: FNHTR, akut hemoliz, bakteriyel kontaminasyon, akut akciğer hasarı?
- 4) Transfüzyona devam etmeden önce hemolitik reaksiyon ve bakteriyel kontaminasyon olasılığından mutlaka uzaklaşmak gerekli
- 5) Başka bir neden düşünülüyorsa ileri tetkik yapılmalı ve transfüzyona devam edilmemelidir.

5692

5693 FNHTR'ye hem verici kaynaklı lökositler, hem de kan bileşenlerinin depolanması sırasında ya da
5694 transfüzyonu sonrasında gelişen sitokin birikimi sebep oluyor gibi görünmektedir. Verici lökositleri ve
5695 alıcı antikorları arasında gelişen etkileşim verici lökositlerinden ya da alıcı monositlerinden IL-1
5696 salgılanmasına bu da hipotalamustan prostaglandin E2 (PGE2) üretimi yoluyla ateşe sebep
5697 olmaktadır. Dolayısıyla transfüze edilen lökositlerin sayısı azaltılarak bu reaksiyonun sıklığı azaltılabilir
5698 (2, 6, 7).
5699

FNHTR SEBEBİ nedir?

- Trombosit, lökosit antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyonlar ve TNF, IL-1, IL-6, PGE2 gibi sitokinlerin artışıdır.

5700
5701 Her ünite tam kan yada modifiye edilmemiş eritrosit konsantreleri kabaca $2-5 \times 10^9$ lökosit içerir.
5702 Total lökosit sayısı şayet 5×10^8 'in altına indirilebilirse FNHTR büyük ölçüde önlenabilir. Bu SF ile
5703 yıkama, dondurma ve degliserolizasyon, buffy-coatın uzaklaştırılması ve filtreleme gibi değişik
5704 yöntemler kullanılarak çeşitli derecelerde başarılabılır (7). Evrensel lökoredüksiyon kabaca eritrosit ya
5705 da trombosit konsantrelerinde lökositlerin standardize edilmiş belirli bir saflık derecesine kadar
5706 uzaklaştırılması işlemi olarak tanımlanabilir. Genel olarak lökoredüksiyon FNHTR, trombosit
5707 refrakterliği (HLA antijen alloimmünizasyonuna sekonder) ve de transfüzyonla ilişkili sitomegalovirus
5708 (CMV) geçişi riskini önlemeye yardımcı olur. Bu üç risk altındaki hastalarda lökoredüksiyon, hem klinik
5709 olarak etkili hem de maliyet etkin bir yaklaşım gibi durmaktadır (1). Günümüzde en etkili
5710 lökoredüksiyon yöntemlerinden biri olan yeni kuşak filtrelerle lökosit sayısı 5×10^6 , hatta genellikle
5711 1×10^6 'nın altına indirilebilir. FNHTR'nin küçük bir bölümü yeni kuşak filtre (depolama sonrası)
5712 kullanılmasına rağmen yine de oluşabilir ki bundan depolama sırasında oluşan sitokin birikimi esas
5713 olarak sorumludur (7).
5714 Lökoredüksiyon işlemi kan bileşenlerinin hazırlanmasından hemen sonra depolanma öncesi ya da
5715 yatak başında uygulama öncesi yapılabilir (8). Yatak başı uygulamanın yegane avantajı lökoredükte
5716 edilen bileşenin yalnızca gerektiğinde kullanılması ve böylece gereksiz filtrasyon nedeniyle oluşan ek
5717 maliyeti azaltmasıdır. Buna karşın depolama öncesi lökoredüksiyonun avantajları ise hemen
5718 kullanılabilir olması, azalmış sitokin ve histamin içeriği (dolayısıyla daha az FNHTR), potansiyel olarak
5719 azalmış alloimmünizasyon, immünsüpresyon ve septik transfüzyon reaksiyonlarıdır. Söz konusu
5720 avantajları depolama öncesi lökoredüksiyonu tercih nedeni yapmaktadır. Aslında maliyet konusu
5721 hesaba katılmaz ise depolama öncesi lökoredüksiyon tartışılmaz bir şekilde yatak başı uygulamadan
5722 üstündür. Kronik transfüzyon gerektiren hastalar, potansiyel transplant alıcıları, önceden FNHTR
5723 geçiren hastalar, seronegatif ürün mevcut olmadığında CMV seronegatif hastalar ve kardiyak cerrahi
5724 geçiren (kardiyak reperfüzyon hasarını azalttığından) hastalar için kan bileşenleri lökoredüksiyon
5725 yapılarak verilmelidir (6,7).
5726

LÖKOSİT AZALTMA İŞLEMİ nasıl yapılmalıdır?

- Filtrasyon yöntemi tercih edilir: Lökositler %99, 9 (4-log) oranında arındırılabilir ($<1 \times 10^6$ lökosit).
- Depolama öncesi uygulanan filtrasyon işlemi; lökositlerden salınan sitokinlerin birikimi de önlenir. Yatak başı uygulanan filtrasyon işlemine göre daha etkindir.

5727
5728 Asetaminofen ve antihistaminik profilaksisinin transfüzyondan belli bir süre önce verilmesinin FNHTR
5729 ve alerjik transfüzyon reaksiyonlarını önlemede etkisiz olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (9,
5730 10).
5731

FNHTR gelişmesini nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- Kan bileşeninde lökositin azaltılması:

- İkiden fazla FNHTR gözlenen kişilere sonraki transfüzyonda lökositten fakir kan bileşenleri verilmeli
- Depolama öncesi filtrasyon (in-line): Lökositlerin sitokin üretmeden önce bileşenden uzaklaştırılmasını sağlar.
- Aferez yöntemi ile elde edilen lökosit azaltılmış bileşen kullanımı
- Buffy-coat yöntemi ile hazırlanan kan bileşeni kullanımı

FNHTR'nin tedavisinde transfüzyon durdurulmalı ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu olup olmadığı dışlanmalıdır. FNHTR olduğu düşünülüyorsa antipiretik verilmeli, ancak trombositopenik hastalarda aspirinden kaçınılmalıdır. Ciddi üşüme titreme varsa düşük doz meperidin verilebilir (2, 5). Şiddetli reaksiyonlarda transfüzyon durdurulmalıdır. Antihistaminikler kullanılmamalıdır.

FNHTR'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

- Antipiretikler: Asetaminofen, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) vb verilebilir. Aspirin kullanılabilir ancak trombositopenik hastalarda kullanılmamalıdır.

7.4. Transfüzyon ilişkili Graft-versus-Host Hastalığı

Transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı (TA-GvHH) kan transfüzyonunun nadir (1:750.000) görülen ancak %90'dan fazla ölümlü sonuçlanabilen bir komplikasyondur (4). Aslında GvHH allojenik hematopoetik kök hücre nakillerinin çok sık rastlanan bir komplikasyonu olsa da, kan transfüzyonuna ikincil gelişen GvHH ile karşılaştırıldığında çok daha az morbitide ve mortalite ile ilişkili bir durumdur (11, 12).

TA-GvHH canlı immünkompetan verici lenfositlerinin alıcının antijen sunan dokularıyla etkileşimi sonucu oluşan ve esas olarak cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem (GİS) ve kemik iliğini etkileyen immünolojik bir transfüzyon reaksiyonudur (11). TA-GvHH'nin allojeneik kök hücre nakli sonrası görülen GvHH'den esas farkı (mortalitesinin daha yüksek olmasının yanı sıra) kemik iliği hücrelerinin de immün ataktan etkilenmesi nedeniyle semptomların daha erken çıkabilmesi ve kemik iliği aplazisine bağlı sitopenilerin de gelişmesidir. AKHN sonrası gelişen GvHH'de kemik iliği verici kökenlidir ve bu nedenle verici lenfositlerinin saldırısından etkilenmez ve kemik iliğinde immünolojik bir saldırıya ilişkin bulgular gözlenmez. Ancak TA-GvHH'de kemik iliği en çok etkilenen lenfoid dokudur. TA-GvHH de kemik iliği aplazisi ve bununla ilintili durumlar ölümün asıl sebebidir (11, 13).

TA-GvHH nasıl TANIMLANIR?

- Verici kaynaklı canlı lenfositlerin alıcının lenfoid dokularına saldırısı sonucu meydana gelen immünolojik bir transfüzyon reaksiyonudur.

GvHH gelişebilmesi için transfüzyon sonrası alıcıya immün cevap oluşturma potansiyeli taşıyan canlı lenfositlerin geçmesi ve alıcının immün sisteminde kalıcı ya da altta yatan hastalık veya tedavilerle ilişkili geçici immün yetmezlik durumunun gelişmesi gerekir (12, 13). Böylece bu lenfositler tarafından konakçıya ait dokuların yabancı olarak algılanması, gelişen immün yanıtla inflammatuar sitokinlerin artışı ve sonuç olarak NK hücrelerinin, makrofajların ve diğer T hücrelerinin yardımıyla konağa ait hedef dokuların hasara uğratılması bu süreçte birbirini izleyen basamaklardır (13).

TA-GvHH SEBEBİ nedir?

- Verici kökenli T lenfositlerdir.

5765 Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, alıcının ağırlığının kg'ı başına yaklaşık 10^4 lenfosit sayısının
5766 TA-GvHH oluşturmak için gerekli olduğunu göstermektedir (11).
5767 İlk kez 1965 yılında bir immün yetmezlikli hastada tanımlanmış olmasına rağmen immün yetmezliği
5768 olmayan alıcılarda özellikle haploidentik akraba dışı ya da akraba vericilerden yapılan transfüzyonlarla
5769 da görülebilir (14, 11). GvHH, transfüze edilen verici lenfositlerinin konağa karşı bir immün yanıt
5770 oluşturmamasından önce, alıcının immün sistemi tarafından yok edilmesi sayesinde çok nadir görülen bir
5771 reaksiyondur. Eğer HLA açısından aile üyelerinde olduğu gibi alıcı ve verici bir HLA haplotipini
5772 paylaşıyorsa (özellikle verici bu HLA haplotipi için homozigot ve alıcıda heterozigot ise) ya da kapalı
5773 toplumlarda olduğu gibi sınırlı bir haplotip çeşitliliği varsa (Japonya popülasyonunda olduğu gibi)
5774 sıklığı artmaktadır (4, 11-14). Son dönemlerde kan bileşenlerinin ışınlanmaya başlanması ve gönüllü
5775 vericilerin yaygınlaşmasıyla sıklığı azalmıştır (11).
5776

TA-GvHH Nadirdir. ÇÜNKÜ;

- Transfüzyonların çoğunda verici lenfositleri, alıcının immün sistemi tarafından, konağa zarar vermeden önce ortadan kaldırılır ve TA-GvHH gelişemez. Bu koruyucu yanıt verici ile alıcı arasında HLA paylaşımı var ise veya alıcıda immün yetmezlik var ise oluşamaz.

5777
5778 İlginç bir şekilde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) taşıyıcılarında ve hatta AIDS hastalarında bile
5779 immünsüprese bir durum olmasına rağmen TA-GvHH gösterilememiştir. Bundan dolayı bu hastalar
5780 için rutin ışınlanmış kan kullanımı önerilmez (12, 13). Ülkemizde gönüllü verici azlığı ve akraba
5781 vericilerin yaygınlığı düşünüldüğünde TA-GvHH açısından artmış bir risk olduğu öngörülebilir (6).
5782 TA-GvHH klinik bir tanıdır ve transfüzyon sonrası 4-30 gün içerisinde ateş, ciltte sıklıkla yaygın olma
5783 eğiliminde olan makülopapüler döküntü, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğu ve ishal gibi
5784 GIS semptomları ile kendini gösterir (11, 13, 14). Temel laboratuvar bulguları pansitopeni, bozulmuş
5785 KCFT ve diyarenin indüklediği elektrolit anormallikleridir (11, 13).
5786

TA-GvHH KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Transfüzyondan 4-30 gün sonra, ateş, makülopapüler cilt döküntüleri, ishal, sarılık, karaciğer enzimlerinde yükselme ve ağır bir sitopeni ile karakterizedir.

5787
5788 Tanı başlangıçtaki semptomların görece hafif olması ya da bu semptomların altta yatan hastalığa
5789 atfedilmesi nedeniyle sıklıkla gecikir. Etkilenen bölgelerden alınan biyopsiler ile (çoğunlukla cilt
5790 biyopsisi) tanı doğrulanabilir (11, 13). Tanıyı destekleyen histopatolojik cilt bulguları; epidermal
5791 mononükleer infiltrasyon, bazal membran dejenerasyonu ve eozinofilinin olmadığı bül
5792 formasyonudur. Eozinofilinin varlığı çoğunlukla ilaç erüpsüyonları ile ilişkilidir (13). Kesin tanı için alıcı
5793 dokularında verici kaynaklı hücrelerin gösterilmesi gerekmektedir (13, 14).
5794

TA-GvHH şüphesinde NE YAPMALIYIM?

- Kesin tanı için etkilenen bölgelerden alınan biyopsi yapılmalıdır. Alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin gösterilmesi gerekmektedir. Verici kaynaklı hücrelerin varlığı polimeraz zincir reaksiyonu ile gösterilebilir.

5795
5796 TA-GvHH mevcut tedavi seçeneklerinin hemen hepsine oldukça kötü yanıt verir. Genellikle ölümcül
5797 seyreder. Kortikosteroidler, ATG, siklofosfamid, metotreksat ve siklosporin gibi ajanlar denenmiştir
5798 ancak belirgin başarı sağlayamamışlardır (11, 13, 14). Ultraviyole ışınlaması, pentoksifilin, İL-1
5799 antagonistleri, süksinilaseton gibi bir takım deneysel yaklaşımlar denenmiş olsalar da (11) etkili bir
5800 tedavi seçeneğinin yokluğunda önleme stratejileri en önemli tedavi yaklaşımı olarak görünmektedir
5801 (5, 11-14).
5802

TA-GvHH'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

- Kortikosteroidler, ATG, siklofosamid, metotreksat ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar verilmelidir. Ancak asıl tedavi, gelişiminin önlenmesidir.

5803
5804
5805
5806
5807
5808

TA-GvHH risk altındaki hastalarda ışınlanmamış tam kan, eritrosit konsantresi, trombosit konsantresi, granülosit konsantresi ve dondurulmamış taze plazma verilmesi sonrası gelişebileceği için bu ürünlerin ışınlanması gerekir. Buna karşın dondurulmuş/değiserolize eritrositler, TDP ve kriyopresipitat verilmesi ile bu reaksiyon gelişmez (11, 14).

Hangi kan ürünleri transfüzyonu sonrası TA-GvHH gelişmektedir?

Hücre sel içerikli kan bileşenlerinin kullanımı sonucu gelişir.

- Tam kan
- Eritrosit konsantresi
- Trombosit konsantresi
- Granülosit konsantresi
- Dondurulmamış taze plazma

5809
5810
5811
5812
5813
5814
5815
5816
5817

Lökoreduksiyonun transfüzyonla ilgili alloimmünizasyon, bazı hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları ve lökosit aracılığı ile geçen bazı enfeksiyonları azalttığı bilinse de TA-GvHH gelişimini engelleyememektedir (12, 13).

Risk taşıyan hastalarda kan bileşenlerinin en az 25 Gy dozunda ışınlanması (cesium veya cobalt) önerilmektedir. Bu dozla lenfositlerin proliferasyon yetenekleri kaybolmakta ancak 50 Gy'in üzerindeki dozlar ise kan bileşenlerinde bulunan hücrelerde hasar yaratabileceği için önerilmemektedir (13,14).

TA-GvHH'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- Işınlanmış kan bileşeni kullanımı ile önlenabilir. 25 Gy dozunda cesium veya cobalt ışınlanması önerilmektedir.

5818
5819
5820
5821
5822
5823
5824
5825
5826
5827
5828
5829
5830
5831

Tüm alıcılar için 1.derece yakınlarından alınan hücre sel kan bileşenleri alıcı immünkompetan olsa bile ışınlanmalıdır. Taşıdığı yüksek lenfosit sayısı ve dolayısıyla yüksek risk taşıması nedeniyle her alıcı için granülosit konsantreleri mutlaka ışınlanmalıdır ve vakit geçirilmeden verilmelidir. Tüm HLA uyumlu trombositler alıcı immünkompetan olsa da ışınlanmalıdır. Yine intrauterin dönemdeki transfüzyonlarda ve de T lenfositleri ilgilendiren immün yetmezliği olan tüm hastalara kan bileşenleri ışınlanarak verilmelidir (14). Bunun dışında allojeneik ve otolog kök hücre nakli yapılanlara, Hodgkin hastalığı olanlara da hücre sel kan bileşenleri ışınlanarak verilmelidir (6, 8, 14). Uzun immünsüpresif etkileri nedeniyle pürin analogu ilaçlarla (fludarabin, kladribin vb) tedavi edilen hastalara kan bileşenleri ışınlanarak verilmelidir (6, 8, 12-14). Her ne kadar açık kanıt yoksa da benzer immünsüpresif etkiler gösteren bendamustin, klofarabin gibi ilaçları kullananlar ve de alemtuzumab kullananlara kan bileşenleri ışınlanarak verilmelidir. Ancak rituxumab kullananlarda ışınlanmış kan bileşeni kullanımı önerilmez (14).

TA-GVHH önlemek için hangi durumlarda kan ürünü ışınlanmalıdır?

- Allojeneik kök hücre alıcıları
 - Hazırlama rejiminden–nakil sonrası 6 aya kadar veya kronik GVHH yokluğunda lenfosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ olana kadar
- Allojeneik kök hücre vericileri
- Otolog kök hücre nakli hastaları
 - Kök hücre toplanmasında 7 gün önce-nakil sonrası 3 aya kadar

- HLA uygun vericilerden alınan kan bileşeni
- 1. derece akrabalarından alınan kan bileşeni
- Hematolojik malignite (akut lösemiler, kronik lösemiler, MDS)
- Hodgkin hastalığı
 - Tedavinin her hangi bir aşamasında
- Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar
 - Fludarabin, kladrabin, klorafabin vb tedavinin herhangi bir aşamasında
- ATG, Alemtuzumab vb ilaçlarla tedavi edilen hastalar
- Konjenital immün yetmezlik hastaları
- İntrauterin transfüzyonlar

Eritrosit bileşenleri toplanma sonrası 14 gün içerisinde ışınlanmış ise ışınlama yapıldıktan sonra 14 gün daha depolanabilirler. Bu şekilde ışınlanmış bileşenin raf ömrü 28 güne kısıtlanır. Bu nedenle kanın kullanılmadan hemen önce ışınlanması önerilir. Ayrıca hiperkalemi riski nedeniyle yenidoğan veya böbrek yetmezliği olan hastalara 24 saat içerisinde verilmelidir ya da eritrositlerin yıkanması önerilmektedir (13, 14). Raf ömrü 5 gün olan trombositler ise depolanma sonrası raf ömrü süresince herhangi bir zamanda ışınlanabilirler (14).

Yaygın olarak kullanılan gamma ışınlamasının yerini son zamanlarda en az onun kadar etkili X ışınlaması almaya başlamıştır. Hatta gamma ışınlamasının daha pahalı olması, radyoaktivite nedeniyle güvenlik riski yaratması, daha çok düzenleyici ekipman gerektirmesi X ışınlamasını giderek tercih nedeni haline getirmiştir (12-14).

Her ne kadar TA-GvHH reaksiyonunu önlemede temel yöntem kan bileşenlerinin ışınlanması olsa da bu yöntemin birkaç sakıncası bulunmaktadır. Örneğin ışınlanmış eritrositlerde hemolize neden olabilen permabilite artışı ve potasyum kaçağı nedeniyle raf ömrü kısalır (28 gün). Diğer bir sakınca da ışınlamanın TA-GvHH'yi engelleyebilmesine rağmen diğer immün aracılı reaksiyonlarda (örneğin alloantikor oluşumu gibi) etkisiz oluşudur.

Radyoaktivite ve yukarıda sıralanan sakıncaları nedeniyle, patojen azaltma protokolleri gibi alternatif arayışlar gündeme gelmeye başlamıştır (12). Patojen inaktivasyonu psörolen bazlı bileşikler ya da riboflavin gibi fotoaktif kimyasalların infüzyonundan sonra kan bileşenlerinin ultraviyole ışınla muamelesini içerir. Başlangıçta patojen azaltma yöntemleri transfüzyonla geçen enfeksiyonları azaltma stratejileri olarak geliştirilmiştir (12,13). Bu yöntemin genel prensibi nükleik asitlerin modifikasyonu yoluyla hem patojenlerin hem de lökositlerin replikasyonunun engellenmesidir. Bu yöntem hem invitro hem de invivo çalışmalarda ışınlama kadar etkili bulunmuştur (12). Hatta TA-GvHH'yi engellemesinin yanı sıra allo-antikor oluşumunu azaltması ve sitokin aracılı etkileri engellemesi gibi ek yararları da olabilir (12, 13).

7.5. Transfüzyon ilişkili Akciğer Hasarı (TRALI)

1980'lerden önce ciddi pulmoner hipersensitivite reaksiyonu olarak adlandırılan TRALI, transfüzyon nadir ancak ölümlü sonuçlanabilen son derece ciddi bir komplikasyondur. Günümüzde transfüzyonla ilgili mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir (15,16).

Tarihsel süreç içerisinde bu komplikasyonla ilgili değişik tanımlamalar yapıldıysa da en iyi anlaşılan ve en çok kabul gören tanımlama Amerikan Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart, Lung and Blood Institute; NHLBI) tarafından oluşturulan temelin üzerine 2004'de Kanada'da yapılan uzlaşma panelinde son şeklini alandır (17-19). Bu son tanımlamaya göre TRALI kan bileşeni verilmesi sırasında ya da izleyen 6 saat içerisinde yeni gelişen akut akciğer hasarı (ALI)/ akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmesi olarak tanımlanabilir. Eğer ALI ya da ARDS gelişimini açıklayabilecek ciddi sepsis, pnömoni, aspirasyon, çoklu organ travması, akciğer kontüzyonu gibi ek alternatif sebepler varsa o zaman "muhtemel TRALI" tanımı kullanılmalıdır. (17,20). Tablo 1'de "TRALI" ve "Muhtemel TRALI" tanımları için önerilen kriterler özetlenmiştir (17).

TRALI nasıl TANIMLANIR?

- Kan bileşeni verilmesi sırasında ya da sonrası ilk 6 saat içerisinde akut akciğer hasarı veya akut solunum sıkıntısı sendromu gelişmesi durumudur.

Tablo 1. TRALI ve "Muhtemel TRALI" Tanı Kriterleri (17)

1-TRALI Kriterleri A:ALI 1. Akut başlangıç 2. Hipoksemi:PaO₂/FiO₂ ≤300 mmHg veya oda havasında SpO₂ < %90 3. PA Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon 4. Sol atrial hipertansiyona ait kanıtının olmaması (örnek dolaşım yüklenmesi) B: Transfüzyon öncesi ALI olmaması C: Transfüzyon sırasında ya da 6 saat içerisinde gelişmesi D: ALI gelişimi için geçici alternatif risk faktörlerinin olmaması
2-Muhtemel TRALI Kriterleri A:ALI B: Transfüzyon öncesi ALI olmaması C: Transfüzyon sırasında ya da 6 saat içerisinde gerçekleşmesi D: ALI gelişimi için geçici, belirgin alternatif risk faktörlerinin olması

TRALI sıklığı yaklaşık olarak transfüze edilen bileşen başına 1/5000 ya da transfüzyon alan hasta başına yaklaşık % 0, 04-0, 1 olarak tahmin edilmektedir (21).

TRALI gelişimiyle ilgili risk faktörleri başlıca alıcıya ait ve kan bileşeniyle ilişkili olmak üzere ikiye ayrılabilir. Alıcıyla ilişkili olarak, TRALI tüm yaş gruplarında görülebilir ve her iki cinste de eşit sıklıkta rastlanılır (22). Bununla birlikte TRALI açısından en yüksek risk yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hasta grubunda bulunuyor gibi gözükmemektedir (20,22). Çok merkezli bir çalışmada TRALI için transfüzyon öncesi risk faktörleri olarak; yüksek IL-8 düzeyi, karaciğer cerrahisi, kronik alkol kullanımı, şok, zirveli pozitif hava basınçlı mekanik ventilatör kullanımı, sigara içimi ve pozitif sıvı dengesi saptanmıştır (23). Tablo 2'de ALI için risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 2. ALI için risk faktörleri

Direk akciğer hasarı	İndirekt akciğer hasarı
• Aspirasyon • Toksik inhalasyon • Pnömoni • Akciğer kontüzyonu • Boğulma	• Ciddi sepsis • Şok • Multiple travma • Yanık • Akut pankreatit • Kardiyopulmoner bypass • İlaç aşırı dozu

5888 TRALI ile kan bileşenleri arasındaki ilişkiye bakacak olursak; plazma içeren kan bileşenleri özellikle tam
5889 kan kaynaklı trombosit konsantresi ve hatta çok nadir olarak IVIG preparatları da dahil olmak üzere,
5890 hemen hemen tüm kan bileşenleri TRALI gelişimine sebep olabilir (18,23). Bunun dışında kadın verici
5891 ve çok doğum yapmış olma, bileşende yüksek düzeyde anti-HLA sınıf 2 antikor varlığı ve yine
5892 bileşende yüksek düzeyde insan nötrofil antikor (anti-HNA; anti-NA2, anti-NB1, anti-NB2) varlığı
5893 TRALI için risk faktörleridir (24).
5894

TRALI SEBEBİ nedir?

- Vericinin plazmasında bulunan HLA veya granülosit spesifik antijenlere karşı gelişmiş antikorlardır. Daha önce transfüzyon uygulanmış veya hamilelik öyküsü olanlarda daha sıktır.

5895
5896 TRALI verici kaynaklı lökositlere karşı gelişmiş antikorların ve bazı solübl faktörlerin infüzyonu sonucu
5897 kompleman kaskadının aktivasyonu, pulmoner lökostaz ve nötrofil aracılı akciğer hasarıyla ilişkili
5898 klinik bir durumdur. Klinik olarak ARDS'ye eş olan bu reaksiyonla ilgili bazı hayvan modellerinde bu iki
5899 klinik tablonun polimorfonükleer lökosit (PMNL) aracılığı ile gerçekleşen birbirinden bağımsız iki
5900 durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk durum pulmoner endotel hücrelerinin aktivasyonudur ki bu
5901 endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin artışı, PMNL'lerin endotel yüzeyinde toplanmalarına ve
5902 aktivasyona hazır hale gelmelerine neden olur. Genelde endotel hasarı aktif enfeksiyon ya da sepsis,
5903 kısa zaman önce geçirilmiş cerrahi, travma gibi altta yatan klinik durumla ilişkilidir. Bu ilk olayı daha
5904 sonra kan bileşeni içerisinde bulunan bazı faktörlerin alıcı nötrofillerini aktive etmesi izler (21).
5905 Sonuçta bazı sitokinlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin ve proteazların salınımı endotelial hasar,
5906 kapiller sızıntı ve akciğer hasarı ile sonuçlanır (16,20-22,25). Alıcıda nötrofil aktivasyonuna sebep olan
5907 faktörler alıcı nötrofillerine karşı gelişmiş antikorlar veya bazı biyoaktif lipidlerdir (26,27). Verici
5908 kaynaklı lökosit antikorları alıcı nötrofilleri üzerindeki antijenlerle veya diğer bazı hücrelerdeki
5909 antijenlerle etkileştiğinde bu "immün TRALI" olarak bilinir. TRALI vakalarının %15'inde sorumlu bir
5910 antikor bulunamamıştır. Transfüze edilen bileşen içerisindeki biyoaktif lipidler veya diğer solübl
5911 faktörler biyolojik cevap düzenleyicileri olarak etki gösterebilir ki bu antikor aracılığı olmayan
5912 mekanizma ile TRALI gelişimine neden olur ve "immün olmayan TRALI" olarak adlandırılır
5913 (15,16,22,26).
5914 TRALI klinik bir tanıdır. Laboratuvar bulguları her ne kadar bu tanıyı desteklemeye yardım etse de şart
5915 değildir. TRALI kendini transfüzyonu izleyen ilk 6 saat içerisinde ve genellikle de ilk iki saati içerisinde
5916 sinsi başlangıçlı takipne, dispne, siyanoz ve kardiyak fonksiyonların normal olduğu pulmoner
5917 yetmezlik tablosu şeklinde gösterir. Radyolojik olarak PA akciğer grafisinde pulmoner ödemle uyumlu
5918 yaygın bilateral infiltrasyon izlenir (15,16,20,23). Tüm kan bileşenleri ile TRALI izlenebilirse de TDP ve
5919 tam kan kaynaklı trombosit konsantreleri en sık bildirilen ürünlerdir (20).
5920

TRALI KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Transfüzyon sonrası veya sonraki ilk 6 saat içinde ani gelişen dispne, takipne, ateş, siyanoz, hipotansiyon ve akciğerlerde yaygın infiltratif görünüm ile karakterizedir

5921
5922 Ayırıcı tanıda transfüzyon sonrası solunum sıkıntısı yaratabilecek hemolitik transfüzyon reaksiyonları,
5923 sepsis, anafilaksi gibi diğer sebepler ve özellikle de transfüzyonla ilişkili volüm yüklenmesi akılda
5924 tutulmalıdır (28). Genel bir kural olarak ateş, hipotansiyon, geçici lökopeni ve diürece cevapsızlık
5925 TRALI'yı düşündürürken volüm fazlalığını düşündüren juguler venöz dolgunluk, konjestif kalp
5926 yetmezliği öyküsü ve hipertansiyon transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesini akla getirir. Beyin
5927 natriüretik peptid (BNP) kardiyojenik pulmoner ödemle, kardiyak kökenli olmayı ayırt etmede
5928 faydalı bir belirteçtir. Ayırıcı tanı için yapılabilir (22,28).
5929
5930
5931

TRALI şüphesinde NE YAPMALIYIM?

- Transfüzyonu takiben hızla başlayan ve solunum yetmezliği yapabilecek tüm nedenler; dolaşım yüklenmesi, anafilaktik reaksiyonlar, bakteriyel kontaminasyon ve hemolitik transfüzyon reaksiyonları dışlanmalıdır.
- Dolaşım yüklenmesi: Dakikalar-saatler içinde bulgu verir. Takipne, siyanoz, takikardi ve hipertansiyon ile karşımıza çıkar. Hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı arasında dengesizliğin görülmesi tanı koydurucudur. TRALI'dan farklı olarak diüretik ve ventilatör desteğine hızla yanıt verir.
- Anafilaktik reaksiyonlar: Bronkospazma bağlı solunum güçlüğü bulguları, kendini wheezing, siyanoz ve ciddi hipertansiyon ile gösterir. Yüzde ve gövdede eritem ve ödem, baş-boyun-gövdede ürtiker plakları görülür. Transfüzyon başlar başlamaz oluşabilir. Çok az bir hacim bile yeterlidir. Kan ürününün içerisindeki proteine karşı gelişen reaksiyonlar neden olur.
- Bakteriyel kontaminasyon: Özellikle trombosit konsantreleri ateş, hipotansiyon, solunum güçlüğü, vasküler kollaps bulguları ile giden bakteriyel sepsise neden olabilir. Ürünün bakteriyel kültür sonucu ayırıcı tanıda gereklidir.
- Hemolitik reaksiyonlar: Bazı hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında solunum güçlüğü görülebilir. TRALI'den kan ve idrarda hemoliz bulgularının görülmesi ile ayırt edilir.

5932

5933 TRALI'nın spesifik tedavisi yoktur. TRALI'dan şüphe edildiğinde transfüzyon hemen durdurulmalı ve
5934 Transfüzyon Merkezine durum bildirilmelidir. Hemodinamik stabilitenin sağlanması ve erken mekanik
5935 ventilasyon ihtiyacının değerlendirilmesi, tedavinin ana unsurlarıdır. Hafif vakalarda nazal oksijen
5936 yeterli olabilir ancak vakaların %70'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekmektedir. Hipotansif
5937 vakalarda vazopressör ajanlar gerekebilir. Diüretik kullanımının belirgin faydası gösterilemediği gibi
5938 başlangıçta hemodinamik stabil hastalarda hipotansiyon sebebi olabilir (15, 22, 23). Kortikosteroid
5939 kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar olsa da prospektif çalışmaların olmayışı nedeniyle steroid tedavisi
5940 bugün için rutin önerilmemektedir (22, 23).

5941

TRALI gelişti. Nasıl TEDAVİ edebilirim?

- Pulmoner ödem ve hipoksiye yönelik destekleyici tedaviler yapılmalı: Solunum desteği ve oksijen, kan gazlarının yakın takibi ve ağır olgularda mekanik ventilasyon (%70 olguda ihtiyaç var) gerekebilir. Bazı hastalar yüksek doz steroidden yarar görebilirler.

5942

5943 Çoğu hastada TRALI 48 saat içerisinde iyileşirken normal radyolojik bulguların gözlenmesi 4 günü
5944 alabilir. Bazı hastalarda da hipoksemi ve pulmoner infiltrasyon 7 güne kadar sürebilir (15).

5945 TRALI mortalitesi %5-10 arasındadır. Buna karşılık kritik hasta grubunda mortalite belirgin olarak daha
5946 yüksektir. Birçok ALI vakasının aksine geri dönüşümsüz akciğer hasarı TRALI de beklenmez ve
5947 pulmoner fonksiyonlar genellikle düzelir (27).

5948 Her ne kadar kan bileşenlerinin yıkanması TRALI ile ilişkili mediatörleri kan bileşeninden
5949 uzaklaştırabilse de hem zaman alıcı hem de pahalı bir yöntemdir. Depolama öncesi lökoreduksiyon
5950 bazı lökosit ve trombosit aracılı mediatörleri azaltabilse de biyolojik cevap düzenleyicileri aracılığıyla
5951 gerçekleşen immün olmayan TRALI'yı önlemede etkili değildir (20). Gebelikte oluşan
5952 alloimmünizasyonun sonucu olarak kadınlar TRALI açısından daha yüksek riskli bağışçı grubunu
5953 oluşturmaktadırlar. Bu epidemiyolojik veri sonrası cinsiyete göre bağışçı kısıtlaması TRALI insidansını
5954 azaltmak için uygulanabilecek önemli bir stratejidir. TDP ve trombosit süspansiyonu gibi bağışçı
5955 kaynaklı antikorları yüksek oranda içeren yüksek plazma içerikli ürünler 6 kat daha fazla TRALI gelişimi
5956 riski taşır. Klinik olarak kanıtı TRALI yaklaşık olarak her 5000 transfüzyonda bir olarak görülür. Her ne
5957 kadar erkek bağışçı kullanımını destekleyen veriler gözlemsel tabiatla çalışmalara dayansa da yine de
5958 ikna edicidir ve cinsiyete dayalı verici tercihi kullanımı muhtemelen artacaktır (1). Buna karşın bu
5959 yaklaşım birkaç sakıncayı içinde barındırır. Birincisi kan bağışçısı sayısı zaten azdır ve bu yaklaşım kan
5960 bağışçıları için negatif bir etki oluşturabilir. İkincisi bu yaklaşım kan bileşenindeki TRALI'ye neden olan

5961 immün olmayan faktörleri etkileyemez ve alıcıya ait duyarlaştırıcı faktörlere de etkisi olmadığından
5962 sınırlı yarar sağlar (25). Havuzlanmış solvent deterjan plazma kullanımının da TRALI gelişimini
5963 azalttığı bilinmektedir ve bazı Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (22).
5964

TRALI nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- Gereksiz transfüzyonlardan kaçınılması.
- HLA antikor taraması: anti-HLA-3a, HLA-A2 ve HLA-B12 testleri tamamlanmadan kişiler kan bağışçısı havuzuna kabul edilmemesi.
- Multipar kadınların verici kullanımının engellenmesi: multipar kadınların yüksek TRALI oluşturma riskleri nedeniyle plazma vericisi olarak kabul edilmemesi.
- Yıkama: Major cerrahi geçirecek hastalara verilecek kan ürünlerinin antikor, lipidler ve CD40L'den arındırılması için yıkanması,
- Kan bileşenlerindeki plazma miktarının azaltılması

5965
5966 **7.6. Allerjik Transfüzyon Reaksiyonları**
5967 Transfüzyonla ilişkili allerjik reaksiyonlar çok daha sık olan hafif ürtiker benzeri reaksiyonlardan çok
5968 daha nadir olan hipotansiyon, bronkospazm, stridor ve gastrointestinal semptomlarla karakterize
5969 hayatı tehdit edici anafilaktik reaksiyonlara kadar geniş yelpazede görülebilir (4). Anaflaksi nadir,
5970 hayatı tehdit eden akut bir komplikasyondur.
5971 Ürtikeryal reaksiyonlar önceden duyarlanmış kişide verici solubl antijenleri nedeniyle gerçekleşir ve
5972 tipik olarak doz bağımlıdır (1,4). Mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olarak
5973 ürtiker benzeri lezyonları oluşturur (2). Daha ciddi anafilaktik reaksiyonlar ise IgA eksikliği yanı sıra
5974 kompleman karşıtı antikorlar ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi diğer plazma proteinleri ile daha
5975 da sık ilişkilidir (4,29).
5976

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonlarının SEBEBİ nedir?

- Plazma proteinlerine karşı reaksiyon sonucu gelişir. Plazma ve trombosit süspansiyonları ile daha siktir.

5977
5978 Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları plazma, eritrosit, trombosit, granülosit, kriyopresipitat ve
5979 gammaglobulin içeren bileşenlerin transfüzyonu ile gerçekleşebilir ve transfüzyonun başlangıcını
5980 takiben birkaç saniye ile birkaç dakika gibi kısa sürede oluşabilir. Hızlı başlangıç karakteristiktir.
5981 Görülme sıklığı %1-3'dür (2). Literatürde değişik sıklık oranları bildirilmesine karşın allerjik transfüzyon
5982 reaksiyonları insidansı trombosit transfüzyonları için %3.7, eritrosit konsantreleri için %0.15'dir.
5983 Trombosit transfüzyonlarının diğer kan bileşenlerinden daha yüksek risk taşımasının nedeni
5984 bilinmemektedir (30).

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonunun SEBEBİ nedir?

- Çoğunlukla Ig A eksikliği olan kişilere IgA içeren kan bileşeni verilmesidir.

5985
5986 Allerjik transfüzyon reaksiyonlarına sebep olan allerjenler IgA ve haptoglobin (Hp) gibi plazma
5987 proteinleridir. Her ne kadar bu proteinler aracılı reaksiyonların bir kısmı çok ciddi reaksiyonlara yol
5988 açabilse de, gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çoğu IgA ilişkili reaksiyon, IgA eksikliği (serum IgA <0,5
5989 mg/L) olan kişilerde görülür ve bunların serumunda IgA ya/ya da subgruplarına karşı spesifik
5990 antikorlar tespit edilebilir. IgA eksikliğine bağlı reaksiyonlar daha çok Avrupa ülkelerinde görülürken
5991 haptoglobin eksikliği ile ilişkili olanlar ise daha sık Doğu Asya'da görülmektedir. Bunların dışında nadir
5992 de olsa komplemanın C4 bileşeninin eksikliğine bağlı, Von Willebrand faktör eksikliğine bağlı, Faktör

5993 IX inhibitörü olan hemofili B hastasında FIX transfüzyonu sonrası ve verici aracılığı ile transfüze edilen
5994 bazı besin alerjenlerine karşı (örneğin yer fıstığı) anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Yine TDP için
5995 viral inaktivasyon amacıyla kullanılan metilen mavisi kaynaklı anafilaktik reaksiyonlar görülmüştür
5996 (30). Son zamanlarda elde edilen kanıtlar, alerjik reaksiyonla ilişkisini öngörmede alıcıya ait faktörlerin
5997 bileşene ait faktörlerden daha belirleyici olduğu ve önleme stratejilerinin ciddi reaksiyon eğilimine
5998 sahip bu hastalara yönelik olması gerektiği yönündedir (31).

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Döküntü ve kaşıntı ile karakterizedir: ATEŞ yoktur.

5999
6000 IgE, mast hücreleri ve histamin anafilaktik reaksiyonlarda primer rol oynayan faktörler olmasına
6001 rağmen IgG aracılı sistemik anafilaksi reaksiyonları da hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu
6002 reaksiyonlarda histaminden ziyade platelet aktive edici faktör (PAF) ana kimyasal mediyatördür ve
6003 ayrıca bazofil, nötrofil ve monositler reaksiyonun başlangıcında önemli rol oynarlar. Alerjik reaksiyon
6004 gelişiminde kabul edilen bir alternatif mekanizma da, kan bileşenlerinin depolanmaları sırasında
6005 üründe biriken inflamatuvar sitokinler, kemokinler gibi biyolojik cevap düzenleyicilerinin transfüzyonu
6006 ile alerjik reaksiyonların gelişmesidir (30).
6007 Transfüzyon sonrası ciddi bir anafilaktik reaksiyon gelişirse IgA ve haptoglobine karşı plazma protein
6008 antikor seviyeleri ve bu proteinlerin plazma seviyeleri ölçülmelidir. Eğer allerjen ve de antikorlar
6009 tespit edilemiyorsa yine de reaksiyonun alerjik tabiatla olup olmadığı bazı testler kullanılarak
6010 saptanabilir. Bunlardan biri triptaz ölçümüdür ki bu enzim mast hücrelerinin sekretuar granüllerinde
6011 bol miktarda bulunmaktadır. Her ne kadar alerjik reaksiyonun faydalı bir belirtici olsa da triptaz
6012 ölçümü ile ilgili birkaç sakınca bulunmaktadır. Birincisi triptazın yarı ömrü dolaşıma salındıktan sonra
6013 2 saattir ve bu süre hastanın serum örneğini test etmek için çok kısadır. İkincisi az miktarda triptaz
6014 alerjik reaksiyonun diğer aracısı olan bazofiller tarafından da üretilmektedir. Alerjik reaksiyonu
6015 saptayan diğer bir test de bazofil aktivasyon testidir (BAT) ki bu test hastanın kan örneğinin çalışılması
6016 açısından zamansal kısıtlama içermez. Bu testte hastanın tam kan örneği bir alerjenle inkübe edilir
6017 ardından bazofil aktivasyonu akım sitometri yöntemi kullanılarak aktivasyon belirleyicileri ve hücre
6018 degranülasyonunun göstergeleri olan CD63 veya CD 203c düzeyleri ölçülerek belirlenmeye çalışılır
6019 (30).

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonu KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Anafilaksi transfüzyon başladıktan çok kısa bir süre sonra başlar. Birkaç mililitre plazma verilince dahi görülebilir. Ateş genellikle yoktur.

6020
6021 Her ne kadar trombosit transfüzyonu sonrası gelişen alerjik reaksiyonun sebebinin bileşen içerisindeki
6022 plazma proteinleri ve onlarla ilişkili antikorlar ya da biyolojik yanıt düzenleyicileri ile ilişkili olup
6023 olmadığı bilinmiyorsa da bileşen içerisindeki plazmanın azaltılması alerjik reaksiyon gelişim riskini
6024 azaltmaktadır (29,30). Bu da buffy-coat yöntemi ile hazırlanmış trombosit kullanımı ya da aferez
6025 trombosit kullanımı gibi çeşitli yöntemlerle sağlanabilir. Bunun dışında diğer bir önleyici yöntemde
6026 yıkanmış trombosit kullanımıdır. Yıkanmış trombosit kullanımı plazma içeriğini diğer yöntemlere göre
6027 daha belirgin bir oranda azaltabilir ve alerjik reaksiyon gelişim riskini belirgin olarak düşürür. Ancak
6028 bu yöntemin bazı sakıncaları bulunmaktadır: 1) her ülkede onay almış bir yöntem değildir, 2) zaman
6029 alıcı bir yöntemdir, 3) yıkama plazmanın antimikrobiyal aktivitesini azaltabilir, 4) yıkama sonrası
6030 önleyici etkisinin süresi bilinmemektedir, 5) yıkama sonrası trombosit miktarı yıkanmamış ürünün
6031 %80-85'idir. Dolayısıyla ürün kaybına yol açabilen bir yöntemdir (30).
6032 Eğer hasta ürtiker benzeri hafif bir reaksiyon gösterdiyse transfüzyon sürdürülebilir (2,5). Ancak
6033 ürtikerin daha ciddi bir reaksiyonun ilk belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda eğer ürtiker
6034 geriliyorsa dispne, hipotansiyon yoksa transfüzyona kaldığı yerden devam edilebilir (2). Tekrarlayan
6035 hafif alerjik reaksiyonlarda antihistaminik profilaksinin faydası gösterilemediğinden hastada
6036 transfüzyon öncesinde kullanımı önerilmemektedir. (10). Eğer reaksiyon tekrarlırsa sistemik
6037 antihistaminik verilir ve transfüzyon hızı azaltılır (2).

6038

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu gelişti nasıl TEDAVİ edebilirim?

- Antihistaminik verilir. Transfüzyonun durdurulmasına gerek yoktur.

6039

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonunu nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- Tekrarlayan vakalarda transfüzyon öncesi sistemik antihistaminik verilmelidir.

6040

6041

6042

6043

6044

6045

6046

6047

6048

6049

6050

6051

6052

Ciddi alerjik transfüzyon reaksiyonlarında transfüzyon hemen durdurulmalı, anjioödem ve hava yolu obstrüksiyonu varlığında hastanın hava yolu açıklığı sağlanmalı ve epinefrin intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Ayrıca parenteral sıvı desteği steroid uygulanması ve bronkodilatör tedavi de göz önünde bulundurulması gereken destek tedavi uygulamalarıdır (2).

IgA eksikliği dışındaki orta şiddette ya da ciddi alerjik reaksiyonların varlığı söz konusu ise ve hastaya tekrar transfüzyon yapılması gerekli ise hasta monitörize edilmeli ve resüsitasyon olasılığı göz önünde bulundurulacak şekilde hazırlık yapılmalıdır. Her ne kadar kanıt düzeyi düşük olsa da antihistaminik profilaksi bu gruba önerilmektedir. Yine bu grupta transfüzyon yıkanmış eritrositler ve trombositlerle yapılmalıdır (5).

IgA eksikliği olan ve daha önce alerjik reaksiyon geçiren kişilere IgA yetmezliği olduğu bilinen vericilerden alınan bileşenler ya da yıkanmış eritrosit konsantreleri (ikinci tercih) verilebilir (2).

Anaflaktik transfüzyon reaksiyonu gelişti nasıl TEDAVİ edebilirim?

- İnfüzyona son verilmeli ve
- ACİL anafaksi tedavisi yapılmalı: adrenalin, antihistaminik, steroid verilmelidir.

6053

6054

6055

6056

Trombosit, granülosit ve plazma gibi bileşenler gerektiğinde ise bu bileşenler tam IgA eksikliği olduğu bilinen bağışçılardan hazırlanarak verilebilir (8).

Anaflaktik transfüzyon reaksiyonunu nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- IgA eksikliği olan kişiden hazırlanan kan bileşeni kullanılmalı
- Yıkanmış kan bileşeni kullanılmalı

6057

6058

6059

6060

6061

6062

IgA eksikliği olan ve daha önce alerjik reaksiyon öyküsü olmayan hastalar için transfüzyon bireysel temelde değerlendirilmelidir. Eğer acil transfüzyon gerekiyorsa standart kan bileşenleri bu koşullarda sıkı bir gözlem altında verilebilir (2).

7.7. Transfüzyon ilişkili İmmünmodülasyon (TRIM)

Allojeneik kan transfüzyonu sırasında alıcıya hem solubl, hem de hücre ilişkili formlarda olmak üzere çok sayıda yabancı antijen nakledilir. Bu antijenlerin alıcının dolaşımında bulunması kişinin immün sisteminde değişikliklere sebep olur ve bu durum transfüzyon ilişkili immünmodülasyon (TRIM) olarak tanımlanır. TRIM ilişkili ilk bulgular, 1973 yılında kan transfüzyonu yapılan renal transplant hastalarında renal allograft ömründe iyileşmeye dair kanıtlar elde etmesi üzerine ortaya çıkmıştır (32).

Allojeneik kan transfüzyonunun hem immünmodülatör, hem de proinflamatuvar etkilerinden neyin sorumlu olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, günümüze kadar yapılan çalışmalarda öne sürülen hipotezlerde 1) allojeneik mononükleer hücreler, 2) lökosit granülleri veya membranlarından, depo halinde bekleyen eritrosit veya trombosit süspansiyonlarına salgılanan solubl biyolojik cevap düzenleyicileri, 3) allojeneik plazmada bulunan HLA sınıf I peptidler sorumlu tutulmuştur (32).

TRIM etkisi için lökositlere ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Kao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelere verilen verici kökenli lökositler ile farelerde immünsüpresyon oluşturulmuştur. (32). Blajchman ve Bordin'in yaptığı hayvan çalışmalarında da, allojeneik kan transfüzyonu sonrası allojeneik lökositlere bağlı tümörde büyüme etkisi yarattığı gözlenmiştir (33). Alıcı ve verici arasındaki

6078 HLA uyumu, dendritik antijen sunan hücreler dahil olmak üzere allojeneik verici lökositlerinin
6079 devamlılığını sağlar. Bu kadar uzun süre az sayıda da olsa verici hücrelerinin engraftmant ve sağkalımı
6080 (mikrokimerizm) TRIM'den sorumlu olabilir. Lee ve arkadaşları verici lökositlerinin allojeneik kan
6081 transfüzyonundan 1.5 yıl sonra bile halen alıcıda bulunabildiğini göstermişlerdir. Transfüzyona bağlı
6082 mikrokimerizm, travma hastalarında gözlenmiştir. Ciddi travma nedeniyle hospitalize edilmiş olan
6083 hastaların yarısında taburculuk sırasında transfüzyon ilişkili mikrokimerizm saptanmıştır. TRIM etkisi
6084 hücrese kan bileşenlerinin depolanma öncesi filtrasyonu ile azaltılabilir (32).
6085

TRIM SEBEBİ nedir?

- İmmünsüpresif etki daha çok bağışçı lökositleri ve plazmasından kaynaklanır.
- Kandaki lökositlerin, özellikle depolanma öncesinde uzaklaştırılması ile bu etkilerin kaybolduğu bildirilmektedir.

6086
6087 Depolanma sırasında hasarlanan lökositlerin içindeki granüller zamanla ortama salınır. Nielsen ve
6088 arkadaşları, histamin, eozinofilik katyonik protein, eozinofil protein X, myeloperoksidaz ve
6089 plazminojen aktivatör inhibitör-1'in depolanmanın 0-35.günleri arasında, 3-25 kat artabildiğini
6090 göstermişlerdir. Histamin, eozinofilik katyonik protein, eozinofil protein X, nötrofil fonksiyonlarını
6091 inhibe ederken, histamin immünregülasyonda görev alır ve eozinofilik katyonik protein ile eozinofil
6092 protein X immünsüpresyon ve doku hasarına da sebep olabilmektedir. Bu etkinin de önlenmesi
6093 için depolanma öncesi veya sonrası lökosit azaltma işlemi yapılması gerekir (32).
6094 Solubl HLA proteinleri ve immünreaktif HLA peptidleri TRIM etkisinden sorumlu tutulmuştur. Solubl
6095 HLA antijenlerini içeren allojeneik plazma alıcının timik dolaşımına girer ve bu durum allojeneik donör
6096 antijenlerine karşı yönelmiş olan alıcı T hücrelerinin klonal delesyonu ile sonuçlanabilir. Allojeneik
6097 plazmada dolaşan solubl HLA peptidlerinin TRIM etkisi ancak otolog transfüzyon yapılarak
6098 engellenebilir (32).
6099

Muhtemel TRIM mekanizmaları nelerdir?

- Klonal delesyon
- Süpresör T hücrelerin uyarılması (düşük CD4/CD8 oranı)
- Anti-idiotipik antikor gelişimi
- NK hücrelerinin baskılanması
- Miks mikrokimerizm
- Soluble plazma faktörleri (sHLA veya sFas ve FasL)
- İnflamatuvar cevapta değişiklikler oluşması
- CD-200 reseptör sinyali
- Antijen sunumunda defekt
- Diğer nedenler

6100
6101 Transfüzyonun tümör gelişimi üzerine etkisi ile ilgili yaklaşık 90 çalışma incelenmiş olup, bunlar; 1)
6102 Kolorektal kanser (n=30), 2) Baş-boyun kanseri (n=14), 3) Meme kanseri (n=10), 4) Mide kanseri
6103 (n=8), 5) Akciğer kanseri (n=8), 6) ve Diğer kanserler (n=20) şeklinde özetlenebilir. Bu çalışmaların
6104 55'inde tümör gelişimini olumsuz etkilediği, 35'inde herhangi bir etkisinin bulunmadığı ifade
6105 edilmiştir. TRIM'un kanser nüksü üzerine etkisi ile ilgili üç randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. İki
6106 çalışmada, buffy coat azaltılmış allojeneik eritrosit transfüzyonu, preoperatif otolog eritrosit
6107 transfüzyonu ile karşılaştırılmıştır ve kanser nüksünün artmadığı gözlenmiştir. Üçüncü çalışmada ise,
6108 depolanma öncesi lökofiltrasyon yapılan eritrositlerin transfüzyonu ile buffy coat azaltılmış eritrosit
6109 transfüzyonu karşılaştırılmıştır. Kanser nüksü ve postoperatif enfeksiyon açısından fark
6110 saptanmamıştır.
6111

6112 Kardiak cerrahi yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda da depolanma öncesi lökosit deplesyonu
6113 yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında postoperatif enfeksiyon riski açısından değişiklik
6114 gözlenmemiştir. Ancak bu çalışmaların sonucunda lökosit deplesyonu yapılmış eritrosit transfüzyonu
6115 alan hastaların transfüzyon sonrası 3 aylık mortalitelerinin daha az olduğu saptanmıştır (34).
6116 Opelz ve arkadaşlarının renal transplant ile ilgili bulgularından sonra, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yer
6117 alan 14 transplantasyon merkezinden, kadavra vericisi olan 423 renal transplant hastasının alındığı
6118 benzer bir çalışma rapor edilmiştir. Hastalar eritrosit konsantresi verilenler ve verilmeyenler olarak
6119 ikiye ayrılmıştır. Birinci yılın sonunda renal allograft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %90,
6120 yapılmayanlarda %82 (p=0,02), beş yılın sonunda renal allograft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda
6121 %79, yapılmayanlarda %70 (p=0,025) olarak bulunmuştur (32).
6122 Sonuç olarak, TRIM'in insanlarda renal allograft sağkalımını uzatmak gibi pozitif etkilerinin yanında,
6123 çok sayıda negatif etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Şu ana kadarki bilgilerimiz TRIM etkisini
6124 azaltabilmek için universal lökosit deplesyon yapılmasının sadece kardiak cerrahi hastalarında faydalı
6125 olduğunu desteklemektedir.
6126

Lökosit azaltılmasının faydaları nelerdir?

Kanıtlanmış etkinlik:

1. FNHTR
2. Trombosit refrakterliği
3. CMV enfeksiyonu

Muhtemel etkinlik:

1. post-op bakteriyel enfeksiyon
2. post-op mortalite

Aşağıdaki riskleri azaltabilir:

1. HTLV ve diğer viral geçişler
2. Bakteriyel sepsis
3. Tümör gelişimi

6127
6128 **7.8. Posttransfüzyon Purpura**
6129 Post-transfüzyon purpura (PTP) ilk kez Shulman ve arkadaşları tarafından kan transfüzyonu sonrası 1
6130 hafta içinde gelişen ciddi megakaryositik trombositopenik purpura olarak tanımlanan nadir
6131 (1/200.000-1/700.000) bir durumdur (2).
6132

PTP nasıl TANIMLANIR?

- Transfüzyon sonrası gelişen immün trombositopenidir.

6133
6134 Genellikle daha önceden gebelik ile sensitize olmuş olan kadınlarda görülür. Eritrosit, granülosit ve
6135 trombosit transfüzyonu sonrası görülebilir. Mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte, transfüze
6136 edilen trombositler ile hasta serumunda bulunan trombosit antikorlarının(anti-HPA-1a, 1b, 3a, 3b, 4a,
6137 5a, 5b, 15) reaksiyona girmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (2). Bu antikorlar hem bağışçı
6138 trombositlerinin hem de kişinin kendi trombositlerinin yıkımına neden olur. Bu nedenle
6139 trombositopeniyi düzeltmek için trombosit konsantresi verilmesi önerilmemektedir.
6140
6141

PTP SEBEBİ nedir?

- Trombositlere karşı gelişmiş antikorlardır (anti- HPA).

6142
6143 Sıklıkla HPA-1a negatif kişilere transfüzyon yapıldıktan 5-12 gün sonra anti-HPA1 antikorlarına bağlı
6144 immün kökenli trombositopeni (<100.000/uL) gelişir. Muköz membran kanaması, epistaksis, GIS

6145 kanama ve üriner sistem kanaması ile kendini gösterir. Hayatı tehdit edici kanama çok nadirdir. En
6146 önemli mortalite nedeni intrakraniyal kanamadır. Mortalite oranı %0-13 arasında değişir.
6147

PTP KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

- Trombositopeniye bağlı muköz membran kanamaları ve purpuralarla kendini gösterir.

6148 Kesin tanı için hastada trombosit alloantikörlerinin ve hastanın trombositlerinde antikörlerin
6149 reaksiyona girdiği antijenlerin olmadığının gösterilmesi gerekir. Tüm trombosit antijenleri PTP
6150 oluşumunda etkili olabilse de en sık görülen eksiklik HPA-1a'dır (2). Ayırıcı tanıda ITP, sepsis, Yaygın
6151 Damariçi Pıhtılaşma Sendromu, kemik iliği yetmezliği, ilaç ile ilişkili trombositopeni, heparin ile ilişkili
6152 trombositopeni (HIT) düşünülmelidir.
6153
6154

PTP şüphesinde NE YAPMALIYIM?

- Hayatı tehdit eden kanama olmadıkça trombosit verilmemelidir. Kesin tanı için ilgili HPA yokluğu ve alloantikoru gösterilmelidir.

6155 Genellikle 10 gün ile 2 ay (ortalama 2-4 hafta) içerisinde kendiliğinden düzelir. Tedavi gerektiğinde
6156 yüksek doz IVIG ve plazmaferez kullanılabilir (2,4). İntravenöz immunoglobulin, ilk basamak tedavi
6157 olarak 2 gr/kg 1 gün veya 0.4 gr/kg/ 5 gün süreyle verilebilir. Plazmaferez tedavisi ile etken olan
6158 antikörler kandan uzaklaştırılabilir. Plazma değişimi oldukça faydalı bir yöntem olup ortalama 12
6159 günde yanıt alınmaktadır. Replasman sıvısı olarak TDP kullanımı ile düzelme daha çabuk olmaktadır.
6160 Prednizolon 2 mg/kg/gün uygulaması ile klinik tablo 1 hafta süre içerisinde normale döner. Hayatı
6161 tehdit eden kanamalarda splenektomi yapılabilir. Trombosit transfüzyonu genelde etkisizdir. Ancak
6162 yaşamı tehdit eden kanama durumunda; HPA1a (-) platelet verilebilir.
6163
6164
6165

PTP'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

- 1) İntravenöz immunoglobulin
- 2) Terapötik plazmaferez
- 3) Prednizolon
- 4) Splenektomi

6166

PTP'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- HPA-1a negatif eritrosit veya trombosit verilmelidir.
- Lökositlerden fakir ürünler transfüze edilmelidir.

6167

7.9. Alloimmünizasyon

6168

7.9.1. Eritrosit Alloimmünizasyonu

6169

Her bir eritrosit ünitesinde alıcı ve verici arasında yüzlerce antijen uyumsuzluğu olmasına rağmen,
6170 kronik transfüzyon alıcılarının %2-8'inde eritrosit alloantikörleri gelişir (35). Diğer minör eritrosit
6171 antijenlerinin aksine, Rh (D) maruz kalan hastaların %30-80'inde anti-D antikoru gelişir (36). Eritrosit
6172 alloantikörleri uyumlu, antijen-negatif eritrositlerin bulunmasını zorlaştırabilir. İlave olarak, geçikmiş
6173 HTR veya geçikmiş serolojik transfüzyon reaksiyonu riskini artabilir. Antijenik farklılıklar, doz ve
6174 transfüzyon sıklığı ve alıcının bağışıklık durumu alloimmünizasyon oranlarını etkilediği düşünülen
6175 faktörlerdir (4).
6176

Major histokompatibilite kompleksini kodlayan HLA belirli bir peptidin T-hücresine sunulması için
6177 uygun olmalıdır. Bir çalışmada Fy^a ile immünize olmuş hastalarda HLA DRB1*04 sıklığının % 100
6178 olduğu ve bu nedenle Fy^a kan grubu antijeni için belli bir HLA kısıtlaması olduğu bildirilmiştir (37).
6179 Benzer şekilde, HLA DRB1*01 ve DQB1*05 sıklığı Jk^a yanıt veren hastalarda vermeyen hastalara göre
6180 belirgin şekilde daha yüksek tespit edilmiştir (38). Buna karşılık, Rh(D)'a yanıt HLA sınırlı değildir.
6181

Sonuç olarak bazı eritrosit antijenlerine karşı alloantikör oluşturmak için özel HLA tipine sahip olmak gerekse de bu durum çoğu zaman bu tek başına yeterli değildir (4).

Alıcılar Rh(D) eritrositlerine çoklu maruziyet sonrası anti-D oluşturma ve oluşturmama durumuna göre "yanıt veren" veya "yanıt vermeyen" olarak ikiye ayrılırlar. Bu bulgular hayvan çalışmalarında gözlenmiştir. Yanıt vermeyen hayvanların artmış regülatuar T hücre fonksiyonlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular aynı genetik kökenden ve aynı tür transfüzyonu alan farelerde ekzojen alıcı faktörlerinin eritrosit alloimmünizasyon oranını etkileyebileceğini düşündürmektedir (4).

Alloimmünizasyon oranları hastalık durumu ile değişkenlik göstermektedir. Örneğin orak hücreli anemili hastalarda alloimmünizasyon oranı %40'lara yaklaşmaktadır (39). Bu oranlar fenotip uygun bileşenlerin artan sıklıkta kullanımı nedeniyle giderek azalmaktadır (35). Orak hücreli anemi inme önleme çalışmasında kronik transfüzyon alan orak hücreli anemili hastaların ünite başına %3 olan alloimmünizasyon oranı C, E ve Kell uygun ünitelerin kullanımı ile ünite başına %0.5'lere düşmüştür. Orak hücreli anemi hastalarında ki bu yüksek alloimmünizasyon oranının hastalığın kendisi ile ilişkili kronik inflamasyonun bir parçası olup olmadığı tartışmalıdır.

7.9.2. HLA Alloimmünizasyonu

Trombosit direncinin en yaygın immün nedeni HLA sınıf I antikorlardır. Bu antikorlar transfüze edilen kan bileşenlerindeki lökosit ya da trombositlerin yüzeyindeki HLA sınıf-I antijenlerine maruz kalımdan sonra oluşur (4).

TRAP çalışması HLA sınıf-I alloimmünizasyonu azaltmada lökosit azaltılmış bileşenlerin faydalı olduğunu göstermiştir. Lökosit azaltılmış bileşen kullanımı sonrası HLA-sınıf-I alloimmünizasyonunda %17'lik bir azalma gözlenmiştir. Ancak lökosit depleksyonu yapılmayan grupta ise alloimmünizasyon oranı %45 olarak bildirilmiştir (40).

TRAP Çalışma Grubu sonuçları:

1. Trombositlerin UVB ışınlanması trombosit alloimmünizasyonunu önlemede lökosit filtrasyonu kadar etkilidir.
2. Tek Verici lökosit azaltılmış trombositler, havuzlanmış random lökosit azaltılmış verici trombositlerine göre daha avantajlıdır.
3. Lökosit azaltma veya ultraviyole daha önce gebelik veya transfüzyonla antijene maruz kalanlarda da faydalıdır (40)

Alloimmünize hastalarda HLA-uygun veya çapraz karşılaştırma uygun trombosit transfüzyonu potansiyel bir seçenektir. Ancak, bu ürünler verici ve alıcı arasında HLA benzerliği nedeniyle TA-GvHH önlemek için ışınlanmalıdır (4).

7.9.3. HPA Alloimmünizasyonu

Daha az yaygın olarak, trombosit direnci trombosit antijenlerine (HPA antikorlar) karşı meydana gelen antikorların bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çalışmaların çoğunda HPA alloimmünizasyon sıklığı çok sayıda transfüzyon almış hastalarda %2-10 arasında bildirilmektedir. HPA alloimmünizasyonu öncelikle HPA-1b ve HPA-5b antijenlere karşı oluşur. Bernard-Soulier sendromu ve Glanzmann trombastenili hastalar trombosit GPIb/IX/V ve GPIIb/IIIa'ya immünize olabilir. TRAP çalışmasında HPA alloimmünizasyonu sıklığı (% 8) lökosit azaltması ile değişmemiştir (4,40).

7.9.3.1. Trombosit direnci olan hastaların takibinde uygulanması önerilen stratejiler

- Trombositlerin ABO uyumlu olmasını sağlayın.
- Hastanın doğru trombosit dozunu almasını sağlayın.
- 48 saatten yaşlı olmayan trombosit konsantresi olmasını sağlayın.
- Çapraz karşılaştırma ya da HLA-uygun trombositlerden hangisinin uygulanacağına karar verin.
- HLA-uygun trombosit ya da çapraz karşılaştırma uygun trombositlerden ikisinden birine istenilen artış elde edilene kadar devam edin.
- Hastanın çapraz karşılaştırma ya da HLA-uygun trombositin ikisinden birine ya da ikisine de karşı spesifik antikoru olup olmadığını hesaplayın. Eğer hasta HLA-uygun ya da çapraz

6232 karşılaştırma trombosit cevap vermez ise bu önlem trombosit transfüzyonu hakkında
6233 geleceğe dair kararlar almak için değerli olabilir.
6234 • Hastanın vankomisin vb gibi, ilaca bağlı antitrombosit antikoruna neden olan ilaçlar kullanıp
6235 kullanmadığını öğrenin. Eğer kullanıyorsa, trombosit antikor testi uygulayınız.
6236 • Bazı hastalar HLA-uygun ya da çapraz karşılaştırma trombositlerin ikisine de cevap vermezler.
6237 Bu hastalar sıklıkla kök hücre nakli sonrası engraftman yetmezliği olan, GvHH olan septik ya
6238 da şiddetli sitopeni komplikasyonları olan hastalardır. Bu hastalarda trombosit dozunu
6239 artırmak için sık uygulanan diğer bir yaklaşımda uygulanacak trombosit dozunu iki ya da 3
6240 tek-verici veya her gün 20-30 random verici oranında artırmaktır.

6241

6242 7.9.3.2. Trombosit direnci ve kanaması olan hastaların takibi

- 6243 • Daha sık trombosit transfüzyonları vermek (örneğin her 4-8 saatte bir 3-4 trombosit
- 6244 konsantresi)
- 6245 • İntravenöz IgG geçici olarak post-transfüzyon trombosit sayılarını arttırabilir.
- 6246 • Fibrinoliz inhibitörleri oluşan pıhtıların stabilitesini arttırabilir.
- 6247 • Rekombinan FVIIa bazı hastalarda kanamayı kontrol edebilir.

6248

6249 7.10. Mikrokimerizm

6250 Alıcıda küçük bir verici lenfosit yüzdesi (genellikle <5%) kalırsa mikrokimerizm oluşur. Transfüzyon,
6251 mikrokimerizmin olası bir sebebidir (transfüzyon ilişkili mikrokimerizm, TA-MC) diğerleri gebelik,
6252 organ transplantasyonu ve kök hücre naklidir (4). İlk olarak 1970'li yıllarda tanımlanmıştır. TA-MC en
6253 yaygın olarak travma hastalarında rapor edilmiştir (41). TA-MC uzun dönem sonuçları belirsizdir;
6254 devam eden çalışmalar TA-MC ile travma hastalarının sağlık durumunu takip etmektedir.

6255

6256 Kaynaklar:

- 6257 1. Gillis BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing Non-Infectious Risks of Blood Transfusion.
6258 Anesthesiology 2011;115(3):635-49.
- 6259 2. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, Tinauer JS. Immunologic Blood Transfusion Reactions.
6260 UpToDate 2013. [http://www.uptodate.com/contents/immunologic-blood-transfusion](http://www.uptodate.com/contents/immunologic-blood-transfusion-reactions?source=search_result&search=Immunologic+Blood+Transfusion+Reactions&selectedTitle=1%7E78)
6261 reactions?source=search_result&search=Immunologic+Blood+
6262 Transfusion+Reactions&selectedTitle=1%7E78.
- 6263 3. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, Tinauer JS. Transfusion-Associated immune and Non-
6264 Immune Mediated Hemolysis. UpToDate 2013.
6265 [http://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-immune-and-non-immune-](http://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-immune-and-non-immune-mediated-hemolysis?source=search_result&search=Immunologic+Blood+Transfusion+Reactions&selectedTitle=2%7E78#)
6266 mediated-hemolysis?source=search_result&search=Immunologic+Blood+
6267 Transfusion+Reactions&selectedTitle=2%7E78#.
- 6268 4. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. Anesth Analg
6269 2009;108(3):759-69.
- 6270 5. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, Pinchon D, Swell C, Wells A,
6271 Allard S. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions
6272 Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. Br J Haematol 2012;159:143-53.
- 6273 6. Altuntaş F. Kan Ürünü Transfüzyon İlkeleri. Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics
6274 2011;4(2):91-99.
- 6275 7. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, Tinauer JS. Leukoreduction to prevent complications of
6276 blood transfusion. UpToDate 2013. [http://www.uptodate.com/contents/leukoreduction-](http://www.uptodate.com/contents/leukoreduction-to-prevent-complications-of-blood-)
6277 to-prevent-complications-of-blood-

- transfusion?source=search_result&search=Leukoreduction+to+prevent+complications+of+blood+transfusion&selectedTitle=1%7E150.
8. Altuntaş F, Arslan Ö. Kemik iliği baskılanmış hastalarda transfüzyon prensipleri. Editörler; Murat Akova, Hamdi Akan, Febril Nötropeni. 619-634, 2009, Ankara.
 9. Tobian AAR, King KE, Ness PM. Transfusion premedication: a growing practice not based on evidence. *Transfusion* 2007; 47: 1089-96.
 10. Kennedy LD, L. Case D, Hurd DD, Cruz JM, Pomper GJ. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion* 2008;48:2285-91.
 11. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, Tinauer JS. Transfusion-associated graft-versus-host disease. UpToDate 2013. http://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-graft-versus-host-disease?source=search_result&search=Transfusion-associated-graft-versus-host+disease&selectedTitle=1%7E19.
 12. Fast LD. Developments in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158:563-68.
 13. Dwyre DM, Holland PV. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sanguinis* 2008;95 (2): 85-93.
 14. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, Saran F, Thurston J, Webb D. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2010;152:35-51.
 15. Fabron JA, Lopes LB, Bordin JO. Transfusion-related acute lung injury. *J Bras Pneumol* 2007;33(2):206-12.
 16. Triulzi DJ. Transfusion-Related Acute Lung Injury: An Update. *American Society of Hematology* 2006:497-501.
 17. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, Meade M, Morrison D, Pinsent T, Robillard P, Slinger P. Toward an understanding of transfusion related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44(12):1774-89.
 18. Toy P; Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko MP, McFarland JG, Nathens AB, Silliman CC, Stroncek D. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33(4):721-26.
 19. Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD. Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011;117(5):1463-71.
 20. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current Concepts and Misconceptions. *Blood Rev* 2009;23(6): 245-55.
 21. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, Clarke G, Ambruso DR. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101(2):454-62.

- 6319 22. Silvergleid AJ, Kleinman S, Tinauer JS. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) 2013
6320 UpToDate. [http://www.uptodate.com/contents/transfusion-related-acute-lung-injury-](http://www.uptodate.com/contents/transfusion-related-acute-lung-injury-trali?source=search_result&search=Transfusion-related+acute+lung+injury&selectedTitle=1%7E39)
6321 [trali?source=search_result&search=Transfusion-related+acute+](http://www.uptodate.com/contents/transfusion-related-acute-lung-injury-trali?source=search_result&search=Transfusion-related+acute+lung+injury&selectedTitle=1%7E39)
6322 [lung+injury&selectedTitle=1%7E39](http://www.uptodate.com/contents/transfusion-related-acute-lung-injury-trali?source=search_result&search=Transfusion-related+acute+lung+injury&selectedTitle=1%7E39).
- 6323 23. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*
6324 2005;105 (6): 2266-73.
- 6325 24. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, Lowell CA, Norris PJ,
6326 Murphy EL, Weiskopf RB, Wilson G, Koenigsberg M, Lee D, Schuller R, Wu P, Grimes B,
6327 Gandhi MJ, Winters JL, Mair D, Hirschler N, Sanchez Rosen R, Matthay MA; TRALI Study
6328 Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;
6329 119(7):1757-67.
- 6330 25. Fung YL, Silliman CC. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Transfusion-Related
6331 Acute Lung Injury (TRALI). *Transfus Med Rev* 2009; 23(4): 266-83.
- 6332 26. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J*
6333 *Haematol* 2007;136 (6):788-99.
- 6334 27. Vlaar AP, Schultz MJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a change of
6335 perspective. *Neth J Med* 2009;67(10):320-26
- 6336 28. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and
6337 transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol* 2007;14(6):682-87.
- 6338 29. Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic
6339 transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma
6340 reduction. *Transfusion* 2011;51(8):1676-83.
- 6341 30. Fumiya Hirayama. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence,
6342 pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2012 Dec 6. doi:
6343 10.1111/bjh.12150.
- 6344 31. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion
6345 reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with
6346 product attributes. *Transfusion* 2011;51(8): 1716-22.
- 6347 32. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An
6348 update. *Blood Rev* 2007; 21(6):327-48.
- 6349 33. Blajchman MA, Bordin JO. Mechanism of transfusion-associated immunosuppression.
6350 *Curr Opin Hematol* 1994;1;457-61.
- 6351 34. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated
6352 immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97(5):1180-95.
- 6353 35. Sarode R, Altuntas F. Blood bank issues associated with red cell exchanges in sickle cell
6354 disease. *J Clin Apher* 2006;21(4):271-73.
- 6355 36. Frohn C, Dumbgen L, Brand JM, Gorg S, Luhm J, Kirchner H. Probability of anti-D
6356 development in D- patients receiving D-RBCs. *Transfusion* 2003;43:893-98.

- 6357 37. Noizat-Pirenne F, Tournamille C, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Pennec PY, Rouger P,
6358 Ansart-Pirenne H. Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian
6359 population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion* 2006;46:1328-33.
- 6360 38. Reviron D, Dettori I, Ferrera V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, de Micco P, Chiaroni J.
6361 HLA-DRB1 alleles and Jk(a) immunization. *Transfusion* 2005;45:956-59.
- 6362 39. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC
6363 alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions.
6364 *Transfusion* 2002;42:37-43.
- 6365 40. Anonymous. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent
6366 alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce
6367 Alloimmunization to Platelets Study Group. *New Engl J Med* 1997;337:1861-69.
- 6368 41. Lee TH, Paglieroni T, Utter GH, Chafets D, Gosselin RC, Reed W, Owings JT, Holland PV,
6369 Busch MP. High-level long-term white blood cell microchimerism after transfusion of
6370 leukoreduced blood components to patients resuscitated after severe traumatic injury.
6371 *Transfusion* 2005;45:1280-90.
- 6372
- 6373

6374
6375
6376
6377
6378
6379
6380

6381
6382
6383
6384
6385
6386
6387
6388
6389
6390
6391

6392
6393
6394
6395
6396
6397
6398
6399
6400
6401
6402
6403
6404
6405
6406
6407
6408
6409
6410
6411
6412
6413
6414
6415
6416

8

KAN TRANSFÜZYONUNUN ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI

Güncellenme Tarihi: Ocak 2014

Hazırlayanlar:

Uz.Dr. Aysu Değirmenci Döşkaya
Uz.Dr. Servet Uluer Biçeroğlu
Uz.Dr. Ajda Turhan
Prof.Dr. Rüçhan Yazan Sertöz
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi

6417
6418
6419
6420
6421
6422

TASLAK

6423 **İçindekiler:**

6424

6425 **8.1. Kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyonlar**

6426 **8.1.1.** Hepatit Virüsleri

6427 **8.1.2.** Retrovirüsler

6428 **8.1.3.** Herpes virüsler

6429 **8.1.4.** Parvovirüsler

6430 **8.1.5.** Batı Nil virüsü ve diğer Arbovirüsler

6431 **8.1.6.** Diğer virüsler

6432 **8.1.7.** Prion Hastalıkları

6433

6434 **8.2. Kan yoluyla bulaşan bakteriyel enfeksiyonlar**

6435

6436 **8.2.1.** Spiroketler

6437 **8.2.2.** Diğer Bakteriler

6438 **8.2.3.** Eritrosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu

6439 **8.2.4.** Trombosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu

6440 **8.2.5.** Transfüzyonla ilişkili bakteriyel sepsis bulguları

6441 **8.2.6.** Kan bileşenlerinin kontaminasyon kaynakları

6442 **8.2.7.** Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler

6443

6444 **8.3. Kan transfüzyonu yoluyla bulaşan paraziter hastalıklar**

6445 **8.3.1.** Sıtma

6446 **8.3.2.** Chagas

6447 **8.3.3.** Babesiozis

6448 **8.3.4.** Leishmaniosis

6449 **8.3.5.** Toxoplasmosis

6450 **8.3.6.** Helmint enfestasyonları

6451

6452

6453

6454 **8.1. Kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyonlar**

6455 İnsan veya hayvanlardan elde edilen kanın tedavi amaçlı kullanımı 1490'lı yıllara uzanmasına rağmen,
6456 transfüzyon tıbbı 20. Yüzyılın ikinci yarısından sonra önem kazanmıştır. 1940'lı yıllardan önce Sifiliz
6457 hastalığının kan yolu ile bulaşabileceği bilinmekteydi ve kan transfüzyonundan önce Sifiliz taramaları
6458 yapılmaktaydı (1). İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra post transfüzyon hepatitleri önem kazanmıştır fakat
6459 etkin laboratuvar testleri 1970'li yıllarda uygulanmaya başlanmıştır (2). Transfüzyon ile bulaşan
6460 enfeksiyonlar için endişeler 1980'li yıllarda HCV'nin öneminin fark edilmesi ve HIV enfeksiyonun kan
6461 yolu ile bulaşabildiğinin anlaşılmasıyla en yüksek seviyeye ulaşmıştır (1). Günümüzde bağışçı seçim
6462 kriterleri, duyarlı tarama testleri, güvenli inaktivasyon prosedürleri, kan bankalarında etkin karantina
6463 ve imha prosedürlerinin uygulanmasına olanak veren kalite kontrol sistemleri gibi yöntemlerin
6464 kullanılmasıyla transfüzyona bağlı enfeksiyon riski oldukça azalmıştır (3, 4). Bu etkin yöntemlere
6465 rağmen en modern yöntemlerin uygulandığı ülkelerde bile kan yolu ile bulaşan enfeksiyonlar
6466 bildirilmektedir (5). Transfüzyona bağlı enfeksiyon riskini en az seviyeye indirmek için global ve
6467 ulusal stratejiler belirlemek günümüz kan bankacılığında önemini korumaktadır.

6468 **Kan ile bulaşan enfeksiyon ajanlarının genel özellikleri**

- 6469 • Asemptomatik enfeksiyon; Bağışçı seçimi uygun bir şekilde uygulandığında, klinik semptom
6470 veren enfeksiyonlar bağışçı sorgulama sırasında reddedileceği için transfüzyonla bulaşması
6471 pek mümkün değildir. Kişilerde asemptomatik enfeksiyona ya da hafif klinik belirtilere yol
6472 açan enfeksiyon ajanlarının kan yolu ile bulaşması daha olasıdır (3, 6).
- 6473 • Parenteral yol ile bulaşır ve kanda uzun süreli bulunurlar. Bazı virüs, bakteri ve protozoa'lar
6474 plazmada serbest olarak bulunur (3).
- 6475 • Latent ya da taşıyıcı enfeksiyona sebep olurlar (6). Bazı virüsler lökositlerde, bazı protozoalar
6476 da eritrositlerde, taşıyıcıda herhangi bir enfeksiyon belirtisine sebep olmaksızın bulunurlar
6477 (3).
- 6478 • Klinik belirtiyeye sebep olmadan önce uzun bir inkübasyon periyodları vardır (6).
- 6479 • Transfüzyon yolu ile bulaş potansiyeli olan enfeksiyon ajanları bileşenin saklandığı ısıya
6480 dayanıklı olmalıdır (6).

6481 **Transfüzyon yolu ile enfeksiyon bulaş riskini en aza indirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün** 6482 **yayınladığı genel öneriler aşağıda özetlenmiştir (7).**

- 6483 1. Klinik veya ticari kullanım öncesi tüm tam kan ve aferez bağışları olası enfeksiyonlar açısından
6484 araştırılmalıdır.
- 6485 2. Kan bağışlarında taranması zorunlu testler ve kullanımı tavsiye edilen tarama testleri;

- 6486 • HIV 1 ve HIV 2: HIV antijen-antikor veya HIV antikorları
- 6487 • Hepatit B: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)
- 6488 • Hepatit C: Hepatit C antijen-antikor veya HCV antikorları
- 6489 • Sifiliz (Treponema pallidum): Özgül treponemal antikorlar

6490 Ülkemizde de kan bağışçılarında bu enfeksiyonların taranması zorunludur.

- 6491 3. Kan bağışlarında diğer enfeksiyonların taranmasına ise bölgenin epidemiyolojik özelliklerine
- 6492 göre karar verilir.
- 6493 4. Kan bağışı taramaları için değerlendirilmiş ve onaylanmış, yüksek duyarlılık ve özgünlüğe
- 6494 sahip testler kullanılmalıdır.
- 6495 5. Nükleik asit testi kullanımından önce, kalite kontrollü seroloji taramaları rutin olarak
- 6496 uygulanmalıdır.
- 6497 6. Tüm tarama testleri negatif olan bağışlardan elde edilen bileşenler kullanılmalıdır.
- 6498 7. Tarama testlerinde pozitiflik saptanan bileşenler imha edilir veya kalite kontrol ve araştırma
- 6499 amaçlı olarak kullanılabilir. Bu iki işlemten biri uygulanana kadar bileşenler ayrı bir yerde
- 6500 güvenli olarak saklanmalıdır.

6501 Transfüzyon öncesi enfeksiyon güvenliği için kan bağışçılarında mikroorganizmaya ait antijen, antikor
6502 ya da nükleik asit (RNA/DNA) taramaları yapılır. Antijen, antikor ya da antijen antikor kombinasyon
6503 taramaları için sıklıkla enzim immünassay (EIA) ya da kemilüminesan immünassay (KLIA) kullanılır.
6504 Her iki yöntem de çok sayıda örnekte hedef antijen ya da antikoru yüksek duyarlılıkla saptayabildiği
6505 için bağışçı taramaları için en uygun yöntemler kabul edilir. Nükleik asit testleri (NAT) hedef
6506 mikroorganizmanın nükleik asitlerini (DNA/RNA) bağışçı kanında saptamak amacıyla uygulanır. NAT
6507 her bağışçıdan tek olarak ya da belli sayıda örneklerin havuzlanmasıyla çalışılabilir. Taramalarda hangi
6508 testlerin kullanılacağı enfeksiyonun klinik seyrine, epidemiyolojik verilere ve enfeksiyonun
6509 başlangıcından antijen ya da antikor tarama testlerinin kanda saptanabildiği zamana kadar geçen
6510 süreye (pencere dönemi) bağlı olarak değişir (7).

6511

6512 **Transfüzyon ile Bulaşan Virüsler**

6513 **Hepatit virüsleri;** Hepatit A virüsü, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, Hepatit D virüsü

6514 **Retrovirüsler;** HIV, İnsan T hücreli lösemi virüsü (HTLV I ve II)

6515 **Herpes virüsler;** Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, İnsan herpesvirüs 6-8

6516 **Parvovirüsler:** Parvovirüs B19

6517 **Batı Nil virüsü**

6518 **Diğer virüsler:** GBV-C, TTV

6519 **Prion Hastalıkları:** vCJD

6520

6521 **8.1.1. Hepatit virüsleri:**

6522 **Hepatit A Virüsü**

6523 Hepatit A virüsü (HAV) fekal oral yol ile bulaşmasına rağmen, asemptomatik viremik dönemde
6524 transfüzyon ile geçişi gösterilmiştir (3). Viral inaktivasyon yöntemlerinin etkin olarak kullanılmaya
6525 başlamasıyla transfüzyon ile HAV geçişi büyük ölçüde engellenmiştir (1). HAV, akut enfeksiyona
6526 neden olur, kronikleşmez. Bu sebeplerle de kan merkezlerinde rutin tarama testleri arasında yer
6527 almaz.

6528 **Hepatit B Virüsü**

6529 Hepatit B virüs (HBV), Hepadnavirüs ailesine ait zarflı bir DNA virüsüdür. Parenteral yol, cinsel ilişkiyle
6530 ve anneden bebeğe prenatal yol ile bulaşır. HBV akut ve kronik olmak üzere iki tür enfeksiyona neden
6531 olur. Akut enfeksiyon sonrası virüs vücuttan temizlenir ve geçirilmiş enfeksiyon sonrası kalıcı
6532 bağışıklık gelişir. Olguların büyük bir çoğunluğunda enfeksiyon hafif klinik belirtilerle ya da belirtisiz
6533 olarak geçirilir. Kronik enfeksiyon, kendiliğinden kalıcı bağışıklık geliştirerek iyileşebilir ya da stabil
6534 ilerleyen kronik enfeksiyon reaktivasyonu sonucu akut HBV epizodu görülebilir. HBV enfeksiyonu
6535 siroz, karaciğer kanseri ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Akut enfeksiyon geçiren kişilerin
6536 yaklaşık %5-10'u kronikleşir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ve yenidoğanlarda kronikleşme
6537 daha çok görülür.

6538 HBV enfeksiyonu sırasında ilk ortaya çıkan gösterge Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'dir. Daha sonra
6539 e antijeni (HBeAg) ve Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc) oluşur. Enfeksiyon
6540 ilerledikçe HBeAg kaybolur ve anti-HBe gelişir. Hastalığın iyileşme döneminde ise HBsAg kaybolur ve
6541 anti-HBs gelişir. Anti-HBs bağışıklığı gösterir.

6542 HBV, kan bağışçılarında taranması zorunlu enfeksiyonlar arasındadır. Kan vericilerinde HBV
6543 enfeksiyonu HBsAg tarama testi ile saptanır. HBsAg, HBV enfeksiyonu sırasında kanda en erken

6544 saptanabilen ve bulaştırıcılık devam ettiği sürece kanda bulunan antijendir. HBsAg, akut ve kronik
6545 enfeksiyon ayırımı yapmaz fakat kan bağışçılarında enfeksiyon tipi önemli olmadığından, HBsAg
6546 pozitif saptanan tüm kan bileşenleri potansiyel HBV kaynağı olarak kabul edilir ve transfüzyon amaçlı
6547 kullanılmaz (7).

6548 HBV enfeksiyonu dönemine göre HBsAg'nin saptanamadığı iki pencere dönemi bulunur. Birincisi
6549 hiçbir serolojik göstergenin saptanamadığı erken akut faz dönemidir. Bu dönem HBV seviyesi kanda
6550 yüksek olduğundan kan bankacılığı açısından önemlidir. İkinci pencere döneminde, iyileşmekte olan
6551 enfeksiyonun seyri sırasında HBsAg saptanabilir seviyelerin altına düşer ve koruyucu antikorların
6552 (anti-HBs) oluşmasına kadar anti-HBc ve/veya anti-HBe enfeksiyonun göstergeleri olarak saptanır. Bu
6553 dönem kısa sürelidir ve kandaki virüs seviyeleri düşüktür. Kronik taşıyıcılarda ise viremi seviyeleri
6554 düşük, HBsAg seviyeleri rutin tarama testleri ile saptanamayan, fakat bulaştırıcılık riski olan geç
6555 kronik faz dönemi de önemlidir. Bu durumda HBV DNA, rutin taramalar ile saptanamayan gizli
6556 enfeksiyonların bir kısmının belirlenmesinde faydalıdır. Düşük viremi seviyelerini belirleyebilen
6557 duyarlı HBV NAT, hastalığın bulaştırıcılığının yüksek olduğu erken akut faz döneminde enfekte kan
6558 bileşeni kullanımının azalmasına yardımcı olabilir (4,8).

6559 Bazı ülkelerde, Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc) kan donörlerinde HBsAg
6560 taramasına ek olarak kullanılır. Anti-HBc, HBsAg'den daha sonra belirir ve tüm HBV enfeksiyonlarında
6561 ömür boyu kalıcıdır. Anti-HBc testi, HBsAg'nin saptanamadığı ikinci pencere döneminde ve geç kronik
6562 faz döneminde faydalı olabilir (3,4). Anti-HBc testinin bağışçı taramalarında rutin olarak kullanılması
6563 halinde, bulaştırıcılık riski olmayan geçirilmiş HBV enfeksiyonları ile düşük viremi seviyeleri olan
6564 potansiyel HBV bulaştırıcılarının ayırımının yapılması gerekir. Ülkemiz gibi HBV enfeksiyonu
6565 prevalansının yüksek olduğu bölgelerde anti-HBc taramaları, koruyucu antikorları gelişmiş
6566 vericilerden elde edilen ve HBV bulaştırıcılık riski olmayan birçok kan bileşeninin gereksiz imhasına
6567 neden olacaktır (7). Ayrıca anti-HBc tarama testinin performansı ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Bu
6568 iki durum göz önüne alındığında, bazı durumlarda anti-HBc tarama testi avantajlı gibi gözükse de
6569 testin kan bağışçılarında rutin kullanımı tartışmalıdır (3,7).

6570 Dünya Sağlık Örgütü bağışçı taramalarında özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek bir HBsAg immunassay
6571 (EIA/KLIA) kullanımını önermektedir (7). Bugün için kan transfüzyonu ile HBV geçişi içi rezidüel risk
6572 ülkelere göre milyonda 0.75 ile 200 arasında değişkenlik göstermektedir (4). HBV DNA NAT testinin
6573 kullanıldığı Amerika Birleşik Devletlerinde risk 500.000'de bir olarak bildirilmiştir (9).

6574 **Hepatit D virüsü**

6575 Hepatit D virüsü (HDV), defektif bir RNA virüsüdür ve HBV varlığında enfeksiyon yapabilir. Kan
6576 merkezlerinde uygulanan rutin HBV taramaları ve donör sorgulaması HDV geçişini kısmen
6577 engellemektedir.

6578 **Hepatit C virüsü**

6579 HBV tarama testlerinin rutin kullanılmaya başlanmasından sonra izlenen transfüzyon sonrası
6580 hepatitlerin ancak %10'unda HBV'nin etken olduğu anlaşıldı (1). Araştırmalar sonucunda etkenin HAV
6581 ya da bilinen başka bir virüs olmadığı belirlendi ve transfüzyon sonrası hepatitlerin %90'ından non-A
6582 non-B hepatitlerinin (NANBH) sorumlu olduğu kabul edildi. NANBH etiyolojik ajanı 1988'de Hepatit C
6583 virüsü (HCV) olarak tanımlandı (1,2).

6584 HCV, flavivirüs ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. Temel olarak parenteral yol ile bulaşır. Tükürük,
6585 idrar ve meni gibi vücut salgılarında bulunması virüsün cinsel yol ile de bulaşabileceğini gösterir. HCV
6586 kontamine kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu ya da organ transplantasyonu, damar içi
6587 uyuşturucu kullanımı, hemodiyaliz, dövme, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi operasyon öyküsü,
6588 kontamine iğnelerin batması enfeksiyon bulaşması açısından risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

6589 HCV enfeksiyonları akut ya da kronik olarak görülebilir. Enfeksiyon çoğunlukla belirtisizdir ancak
6590 olguların %20-30'unda halsizlik, iştahsızlık, bulantı gibi yakınmalar görülebilir. Yakınmaları olan
6591 hastaların yaklaşık yarısında sarılık görülür. HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i kronikleşir. Kronik
6592 olgular çoğunlukla belirtisiz ya da hafif belirtilerle seyreder. Kronik HCV enfeksiyonlarında karaciğer
6593 sirozu ve karaciğer kanseri gelişme riski HBV'den daha yüksektir. Kronik olgularda kandaki virüs
6594 seviyesi dalgalanma gösterir. Kronik enfeksiyonların yaklaşık %70'i viremiktir, fakat enfekte bireyler
6595 viremi seviyelerine bakılmaksızın bulaştırıcı kabul edilir (7).

6596 HCV kan bağışçılarında taranması zorunlu enfeksiyonlar arasındadır. HCV taramaları HCV antikor
6597 (anti-HCV), HCV antijeni ve HCV RNA testi ile yapılabilir. Anti HCV enfeksiyondan 30-60 gün sonra;
6598 HCV antijeni ise viral RNA'nın ortaya çıkmasından 0-20 gün sonra kanda saptanabilir düzeylerde
6599 bulunur (7). Serolojik taramalarda HCV'nin kor, NS3, NS4 ve NS5 bölgesine rekombinan ve peptid
6600 antijenleri içeren üçüncü kuşak ELISA testleri kullanılır. Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan bu
6601 testlerin kullanılması serolojik taramaların etkinliğini arttırmıştır. Üçüncü kuşak Anti HCV ELISA
6602 testleri özgünlüğü yüksek olmasına karşın HCV prevalansının düşük olduğu bölgelerde yalancı pozitif
6603 sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, pozitif sonuçlar analitik antikor testleri ile doğrulanır.

6604 HCV RNA NAT, serolojik göstergeler ortaya çıkmadan önce, HCV enfeksiyonunu saptayarak pencere
6605 dönemini kısaltır. Bazı ülkeler HCV RNA taramasını rutin olarak uygulamaktadır ve HCV geçişini

6606 azalttığına dair veriler bulunmaktadır (8). Kan vericilerinden alınan örneklerin havuzlanması ile
6607 yapılan çalışmalarda HCV NAT uygulamalarının pencere dönemini 6-10 güne kadar düşürdüğü
6608 bildirilmiştir (4,8). Nükleik asit testlerinin rutin olarak uygulandığı ABD’de transfüzyon sonrası HCV
6609 geçiş riski yaklaşık 2 milyon’da bir olarak bildirilmiştir (10). Serolojik testlerin maliyet etkin olduğu,
6610 nükleik asit testlerinin ise pahalı oldukları için maliyet etkinliğinin düşük olduğu bildirilmektedir (1).
6611 NAT’ın rutin olarak uygulanmasına, o bölgedeki HCV görülme sıklığı, testin verimliliği ve maliyet yarar
6612 analizi yapılarak karar verilmelidir (1,4).

6613 Dünya Sağlık Örgütü HCV taramalarında yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip anti-HCV ya da HCV
6614 antijen ve antikorunun birlikte bakılabildiği EIA veya KLIA testlerini önermektedir (7).

6615

6616 **8.1.2. Retrovirüsler**

6617 **AIDS ve HIV virüsü**

6618 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) retrovirüs grubunda yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. Temel
6619 olarak parenteral yol, cinsel ilişki ile bulaşılır ve anneden bebeğe hem hamilelik döneminde hem
6620 doğum sırasında hem de anne sütünden geçebilir. Kan ve diğer birçok vücut sıvısında bulunurlar.
6621 Virüs kanda yüksek miktarlarda bulunur ve kan bileşenlerinin saklama koşullarına dayanıklıdır. HIV
6622 kanda primer olarak lenfositleri enfekte eder ve çoğalır. Viral nükleik asitleri konak hücre DNA’sına
6623 entegre olur. HIV virüsü için birkaç grup ve subtip tanımlanmıştır. HIV-1 ve HIV-2 birbirlerine oldukça
6624 benzeyen iki major virüs tipidir. HIV-1 subtip M tüm dünyadaki enfeksiyonların %99’undan
6625 sorumludur (7). HIV-2 daha çok Batı Afrika ve Hindistan’da görülür. Klasik bir HIV enfeksiyonunda üç
6626 dönem bulunur:

6627 Akut primer enfeksiyon: Semptomsuz seyreder ancak bazı kişilerde ateş, döküntü, gece terlemeleri,
6628 yorgunluk hissi, lenfadenopati ve diyare görülebilir. Semptomlar kendiliğinden kaybolur ve özgül
6629 antikorlar ortaya çıkar.

6630 Asemptomatik Dönem: Kanda CD4 T lenfosit sayısı giderek azalır. 1-10 yıl sürebilir.

6631 Semptomatik Dönem: AIDS belirtilerinin ortaya çıktığı dönemdir. İlk belirtiler 6 aydan uzun süren
6632 lenfadenopati ile birlikte hücresel immunitenin baskılanmasından dolayı bazı minör enfeksiyonlarla
6633 başlar. Ateş, diyare, kilo kaybı, mukozal candida enfeksiyonları, varicella zoster enfeksiyonu ve
6634 idiyopatik trombositopenik purpura gibi belirtiler görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde ise daha
6635 ağır fırsatçı enfeksiyonlar ve tümörler görülür.

6636 İlk AIDS vakası 1981 yılında bildirildiğinde sadece homoseksüel erkeklerde enfeksiyona yol açtığı
6637 düşünülüyordu, fakat bir yıl kadar sonra hastalığın kan transfüzyonu yolu ile de bulaşabileceği
6638 bildirildi. 1982 ve 1983 yıllarında hemofili hastalarında ve damar içi uyuşturucu kullananlarda da AIDS
6639 hastalığı bulgularına rastlanması, güvenli kan temini ile ilgili endişelere sebep olmuştur (1). O
6640 dönemlerde tarama testi bulunmadığı için donör sorgulama formunda birden fazla cinsel eşi olan
6641 homoseksüel erkekler ve damar içi uyuşturucu kullananlar HIV taşıyıcılığı için yüksek risk grubu olarak
6642 belirlendi (1).

6643 HIV tanısında anti-HIV antikorlarının ve p24 antijeninin serolojik olarak taranması ve viral nükleik asit
6644 araştırılmasına yönelik testler kullanılabilir. Anti - HIV antikorları enfeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonra
6645 kanda saptanabilir. HIV p24 antijeni viral RNA'nın ortaya çıkışından 3–10 gün sonra pozitifleşir. Kanda
6646 p24 antijenlerinin araştırılması serolojik pencere dönemini 3–7 gün kısaltır. HIV–1 ve HIV–2 tipleri
6647 arasında benzerlik bulunmasına rağmen anti-HIV antikor testleri her iki virüs tipine ait spesifik
6648 antijenleri içermelidir. Serolojik taramalarda sadece anti-HIV antikorları içeren testler yerine mümkün
6649 olduğu kadar antijen ve antikor birlikte saptayabilen testler (HIV p24+anti HIV–1+anti HIV–2) tercih
6650 edilmektedir. HIV antijen-antikor testleri, enfeksiyonun erken döneminde test duyarlılığını artırarak
6651 serolojik pencere dönemini kısaltırlar (3,7).

6652 Bazı ülkelerde kan donörü taramalarında HIV nükleik asit (HIV-RNA) araştırılması rutin olarak
6653 uygulanmaktadır. HIV-RNA enfeksiyondan 7-11 gün içinde pozitifleşir. Serolojik pencere dönemindeki
6654 kan donörlerinde HIV-RNA pozitifliği, HIV ile enfekte kanın transfüzyonunu engeller. Özgün ve duyarlı
6655 NAT uygulamalarının rutin olarak kullanıldığı ABD’de, bağışta bulunduğu sırada EIA ve NAT negatif bir
6656 bağışçıdan alıcıya taze donmuş plazma ile HIV geçişi bildirilmiştir (5). Bu da NAT uygulamalarının kan
6657 bileşenlerinin %100 güvenliğini sağlamadığının bir göstergesidir. ABD’de transfüzyon ile HIV geçişi
6658 ortalama 2 milyonda bir olarak bildirilmiştir (10). HCV ve HBV’de olduğu gibi HIV RNA testlerinde de
6659 maliyet etkinliği önemli bir sorundur.

6660 Dünya Sağlık Örgütü kan donörlerinde yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip anti-HIV1 ve anti-HIV2
6661 içeren antikor testlerinin ya da kombine antijen - antikor testlerinin kullanımını önermektedir
6662 (EIA/KLIA) (7). Seçilecek olan test o bölgede görülen farklı HIV subtiplerini saptayabilir olmalıdır.

6663 **HTLV I/II (Human T-cell lymphotropic virus)**

6664 HTLV I onkogenik bir retrovirüstür. Temel olarak yetişkin T hücre lösemisi (ATL) ve HTLV-1 ile ilişkili
6665 myelopati/tropikal spastik paraparezi ile ilişkilidir (3). HTLV-2 damar içi ilaç kullananlarda
6666 saptanmıştır, fakat herhangi bir hastalık ile ilişkilendirilememiştir. Bulaşma yolları HIV enfeksiyonunda

6667 olduğu gibidir. Uzun süreli asemptomatik enfeksiyona neden olurlar. HTLV enfeksiyonunun endemik
6668 olduğu Güney Amerika, Afrika ve Japonya gibi ülkelerdeki prevalansı yaklaşık %8–30 arasında
6669 değişmektedir.

6670 HTLV enfeksiyonlarında hedef lenfositlerdir ve virüs nadiren plazmada serbest halde bulunur.
6671 Dolaşımda T lenfositler içinde bulunduğundan plazma ve plazma ürünleri ile bulaş meydana gelmez
6672 ve hücrel kan bileşenleri ile bulaşır (11). Transfüzyon ile bulaşın taze kan bileşenlerinde görülmesi
6673 daha olasıdır (3). Uzun süreli depolama ve kan bileşenlerinin lökositlerden arındırılması (lökoreduksiyon)
6674 yöntemleri ile HTLV ile enfekte vericilerden elde edilen ürünlerdeki virüs miktarı azaltılır.

6675 Kanda Anti HTLV-I ve II antijenlerine karşı antikorların taranması temel tanı testidir. Antikorların
6676 oluşmasından önce lenfositlerde viral RNA araştırılması yapılabilir. Antikorlar oluştuğundan sonra yaşam
6677 boyu pozitif olarak saptanır. HTLV-I ve II birbirine benzemesine rağmen, serolojik tanıda her iki virüs
6678 tipine karşı antijenik yapıları içeren testler tercih edilmelidir.

6679 Enfeksiyonun endemik olduğu ülkelerde ve bazı Avrupa ülkelerinde kan bağışçılarında anti-HTLV I ve
6680 II araştırılması rutin olarak yapılmaktadır. Bazı ülkeler transfüzyon ile HTLV geçişini azaltmak için
6681 lökositlerden arındırma yöntemlerini tek başına ya da antikor taramaya ek olarak uygulamaktadır.
6682 Türkiye’de bugüne kadar yapılan tarama çalışmalarında HTLV enfeksiyonu bildirilmediğinden kan
6683 merkezlerinde anti-HTLV’nin zorunlu tarama testi olarak uygulanmasına daha kapsamlı çalışmalar
6684 sonrasında karar verilebilir (12).

6685 **8.1.3. Herpes virüsler**

6686 İnsan herpesvirüsleri akut enfeksiyondan sonra her zaman latent enfeksiyona sebep olan DNA virüs
6687 ailesindendir. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan herpesvirüsler HHV-1’den HHV-8’e kadar
6688 isimlendirilmiştir. Kişilerin bağışıklık durumlarına bağlı olarak belirtisiz enfeksiyondan ciddi
6689 enfeksiyona kadar değişen klinik tablolara sebep olabilirler. Sitomegalovirüs (HHV-5), Epstein
6690 Barrvirüs (HHV-4), HHV-6 ve HHV-8 transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlarda önemi olan herpesvirüsler
6691 arasında sayılır.

6692 **Sitomegalovirüs**

6693 Sitomegalovirüs (CMV), toplumda yaygın olarak bulunur ve sosyoekonomik düzey düştükçe
6694 enfeksiyon sıklığı artar. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara; bağışıklık sistemi
6695 normal olan kişilerde asemptomatik enfeksiyona neden olurlar. Bütün vücut sıvılarında bulunduğu
6696 için toplumla direkt temas ile yayılır. Kan, damlacık enfeksiyonu, solunum yolu ile bulaşır ve anneden

6697 bebeğe geçer. Akut enfeksiyon sırasında kanda lökositler içinde ve plazmada serbest olarak bulunur.
6698 Akut enfeksiyondan sonra lökositler ve diğer vücut hücreleri içinde latent olarak kalır ve enfeksiyonun
6699 reaktivasyonunda tekrar kana salınırlar.

6700 Düşük doğum ağırlıklı bebekler, allojenik kemik iliği transplant alıcıları, solid organ transplantlı
6701 hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış özel hasta gruplarında transfüzyon sonrası ciddi
6702 enfeksiyonlara yol açabilir. Latent CMV enfeksiyonlarında virüs lökositlerde bulunduğu kan
6703 bileşenlerinde saklama öncesi lökositlerden arındırma işleminin uygulanması transfüzyon ile CMV
6704 bulaşını önler (3,4,7). CMV insidansının düşük olduğu ülkelerde lökositlerden arındırma CMV taraması
6705 kadar etkindir ancak CMV sıklığının yüksek olduğu popülasyonlarda kan bağışçılarında CMV taraması
6706 en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir (7). CMV taramalarında CMV'ye karşı oluşan antikorlar
6707 araştırılır. Akut dönemde kanda IgM tipi antikorlar; daha sonra IgG tipi antikorlar oluşur ve ömür
6708 boyu kalıcıdır.

6709 Dünya Sağlık Örgütü, immünsupresyonlu hastalar, yenidoğan ve gebelere yapılacak transfüzyonlar
6710 için vericide yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip testlerle CMV antikorlarının aranmasını ve bu alıcı
6711 gruplarına CMV antikorlu negatif olan bağışçılardan elde edilen kan ve kan bileşenlerinin
6712 kullanılmasını önermektedir (7). CMV antikor taramasının yapılmadığı durumlarda lökositlerden
6713 arındırma işlemi uygulanabilir (7).

6714 CMV, ülkemizde zorunlu tarama testleri arasında olmadığı için, lökositlerden arındırma sıklıkla tercih
6715 edilen yöntemdir.

6716 **Epstein Barr virüsü**

6717 Epstein-Barr virüsü enfeksiyöz mononükleoz etkenidir. Burkitt Lenfoması ve nazofaringeal karsinom
6718 ile de ilişkilendirilmiştir. Toplumda oldukça yaygındır. Akut enfeksiyondan sonra virüs, B
6719 lenfositlerinde latent olarak kalır. Transfüzyon sonrası bulaş görülse de önemli bir klinik tabloya
6720 sebep olmaz. EBV için kan bağışçılarında tarama testi yapılmamaktadır. Lökositlerden arındırılmış bileşen
6721 kullanımı transfüzyon kaynaklı EBV geçişini önemli ölçüde engeller (11).

6722 **Human Herpes Virüs (HHV-8)**

6723 HHV8, Kaposi sarkomu etkenidir; lenfoma ve Castleman hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir. Temel
6724 olarak vücut sıvıları ile direkt temas ve cinsel yol ile bulaşır. HHV'nin transfüzyon ve solid organ
6725 transplantasyonundan sonra bulaşabildiğine dair kanıtlar vardır (13,14). Bağışıklık sistemi normal olan
6726 hastalarda ise transfüzyon ile HHV-8 geçişinin, virüs ile ilişkili herhangi bir hastalığa sebep olduğuna

6727 dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (4). Bağışıklıkları baskılanmış hastalarda enfeksiyonlara
6728 sebep olabilir. Diğer herpesvirüsler gibi HHV-8 de lökositlerde latent olarak kalır. Bu nedenle kan
6729 bileşenlerinin lökositten arındırma işlemi transfüzyona bağlı HHV-8 bulaşını engeller (3,4,11). Kan
6730 bileşenlerinin saklanma süresi uzadıkça transfüzyonla HHV-8 geçiş riski azalır (14).

6731 **8.1.4. Parvovirüs B19**

6732 Parvovirüs B19 (PV-B19) kimyasal ve fiziksel inaktivasyon yöntemlerinin çoğuna dirençli eritrovirüs
6733 sınıfından zarfsız DNA virüsüdür. PV-B19 eritroid progenitör hücrelerde çoğalır. Enfekte kişilerde
6734 matür eritrositlerin parçalanmasına ve hematokrit değerlerinde azalmaya neden olur. Bu nedenle,
6735 zaten eritrosit yaşam süresi kısalmış olan hastalar(konjenital hemolitik anemili hastalar v.b.) PV-B19
6736 ile enfekte kan bileşeni aldığı daha ciddi klinik tablolara yol açabilir ve geçici aplastik krizler
6737 görülebilir. Solunum yolu ile bulaştıklarında çocuklarda erythema infectiosum (5.hastalık) etkenidir.
6738 Parenteral yol ile bulaşır ve intrauterin dönemde anneden bebeğe geçebilir. Enfekte kişilerde
6739 asemptomatik enfeksiyona ya da hayatı tehdit eden ciddi hastalığa yol açabilirler. Transfüzyon
6740 kaynaklı PV-B19 geçişi, tek ünite ile transfüzyona kıyasla havuzlanmış kan bileşenleriyle daha
6741 yüksektir (4, 15). Kan ürünlerinin havuzlanarak üretildiği ticari olarak elde edilen albumin,
6742 immunglobulin ve pıhtılaşma faktörlerini ömür boyu kullanması gereken hastalar için bir risk
6743 oluşturmaktadır (15). Bu tür ürünler etkin viral inaktivasyon yöntemlerinden geçirilmelidirler.

6744 Kan ve kan bileşenlerinde PV-B19 araştırması NAT ile yapılmaktadır. Amerika ve Avrupa'da ticari
6745 olarak elde edilen plazma havuzlarındaki PV-B19 düzeyinin 10^4 IU/mL'nin altında olması
6746 istenmektedir (4,15).

6747 **8.1.5. Batı Nil Virüsü ve diğer Arbovirüsler**

6748 Batı Nil virüsü (BNV) Flaviviridae ailesine ait tek sarmallı RNA virüsüdür. İnsana temel olarak
6749 sivrisineklerden bulaşır. Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile de bulaşabilir. Virüs yaşam
6750 döngüsü Culex cinsi sivrisinekler ve kuşlar arasında gerçekleşir. Kuşlar ara konaktır ve yüksek
6751 oranlarda virüs taşırlar. Sivrisinekler beslenmeleri sırasında kuşlardan enfekte olurlar ve yaşam
6752 döngüleri tamamlanır. İnsanlar ve diğer memeliler virüsü rastlantısal olarak sivrisineklerden alırlar.
6753 Kandaki virüs düzeyi sivrisineklere geçecek kadar yüksek seviyelere ulaşmadığı için, memelilerdeki
6754 enfeksiyon virüsün yaşam döngüsünü durdurur.

6755 BNV çoğunlukla sekel bırakmayan asemptomatik ya da hafif şiddette grip benzeri enfeksiyonlara
6756 neden olur. İmmüsupresyonlu hastalarda ve yaşlılarda fatal seyirli menenjit ya da ansefalite neden
6757 olabilir (16).

6758 Transfüzyon ile BNV geçişi için kan bağışçısının enfeksiyonun başlangıcından sonraki iki hafta
6759 içerisinde, bir başka deyişle vireminin en yoğun olduğu dönemde bağışta bulunması gerekir (17).
6760 Ayrıca coğrafik konum, o bölgedeki enfeksiyon sıklığı ve mevsimsel dönemler de transfüzyon ile BNV
6761 geçiş olasılığını etkiler.

6762 Transfüzyona bağlı olası BNV enfeksiyonu ilk kez 2002 yılında yayınlandı (18). 2002 yılında 600 kan
6763 bağışçısına ait donmuş plazma veya tüp segmentlerinden alınan örneklerden yapılan retrospektif
6764 incelemede 16 viremik donörden 26 geçiş olduğu bildirildi (19). 2003 yılında kanın güvenliğini
6765 arttırmak için ABD’de kan bağışçılarında BNV taramasına başlandı. Bağışçı taramalarında anti-BNV
6766 IgM antikoru araştırılması etkin olmadığı için BNV NAT uygulanmaya başlandı (1). Kan bağışçı
6767 taramalarında özellikle BNV görülme sıklığının arttığı dönemlerde örneklerin havuzlanarak çalışılması
6768 NAT duyarlılığını azalttığı için insidansın yüksek olduğu zamanlarda her örneğin tek olarak çalışmaya
6769 alınması tercih edilir (1,4).

6770 ABD’deki duruma karşın Avrupa’da transfüzyona bağlı BNV enfeksiyonu bildirilmemiştir (4).
6771 Ülkemizde BNV enfeksiyonunun varlığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (20) fakat hastalığın
6772 sıklığı ve epidemiyolojisi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kan bağışçılarında BNV
6773 seroprevalansının araştırıldığı bir çalışmada ülkemizde virüs varlığını destekler bulgular elde edilmiştir
6774 (21). BNV enfeksiyonunun ülkemizde kan bileşenlerinin güvenliği için bir tehdit olup olmadığına karar
6775 verebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6776 Arbovirüsler’in transfüzyon güvenliği konusunda oluşturdukları tehdit, büyük olasılıkla artarak devam
6777 edecektir. **Chikungunya, Dengue ve Zika** gibi sivrisinek ile bulaşan virüsler gelecekte dikkat edilmesi
6778 gereken arbovirüsler arasında sayılabilir (22). Dengue ve Zika virüsü BNV gibi Flavivirüs ailesindendir.
6779 Chikungunya ise Togaviridae ailesinden bir alfa virüstür ve Aedes cinsi sivrisineklerle bulaşır. Bugüne
6780 kadar transfüzyon sonrası ancak iki Dengue enfeksiyonu bildirilmiştir fakat yapılan çalışmalarda
6781 asemptomatik donörlerde kan virüs düzeyleri yüksek olarak saptandığından transfüzyon açısından
6782 riskli enfeksiyonlar arasında yer almaya devam etmektedir (1). Zika virus, Dengue enfeksiyonuna
6783 benzer ancak daha hafif klinik bulgularla seyreden klinik tabloya sebep olur. Virüsün sebep olduğu
6784 hafif seyirli enfeksiyon tablosundan dolayı transfüzyondaki önemi tartışmalıdır (22). 2005-2007 yılları
6785 arasında Chikungunya salgını sırasında yapılan bir araştırmada transfüzyon ile ilişkili enfeksiyon
6786 vakasına rastlanmamış olmasına rağmen, özellikle salgın dönemlerinde transfüzyon ile virüs geçişi
6787 olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (23).

6788 **8.1.6. Diğer Virüsler**

6789 **Hepatit G virüs** (HGV) (GBV-C olarak da bilinir), **TT virüs** (TTV) ve **Sen** virüslerinin kan transfüzyonu ile
6790 bulaştığı gösterilmiştir (3,4). Bu virüsler ile ilgili birçok epidemiyolojik araştırma yapılmıştır, fakat
6791 transfüzyon ile ilişkili klinik belirti ile seyreden enfeksiyonlara sebep olduklarına dair herhangi bir veri
6792 bulunamamıştır (3,4). Bu nedenle kan bileşenlerinin enfeksiyon açısından güvenliği için bu virüslere
6793 karşı özel bir tarama ya da yöntem uygulanmamaktadır.

6794 **8.1.7. Prion Hastalıkları**

6795 **Varyant Creutzfeldt-Jacob** (vCJD) insanda spongiform ensefalit etkenidir. İnkübasyon süreleri yıllarca
6796 sürebilir ve ciddi ölümcül enfeksiyonlara sebep olurlar. Sebep oldukları ciddi klinik tablo nedeniyle
6797 transfüzyon güvenliği açısından önemli bir tehdit oluştururlar. Klasik CJD'den farklı olarak vCJD, 50
6798 yaşın altındaki kişileri etkiler ve enfekte hayvan etlerinin tüketilmesi ile bulaşır. Hastalık etkeni olan
6799 prionlar %50'si lökositlerde %50'si de plazmada bulunur; eritrosit ve trombositlerde çok az
6800 miktarlarda bulunurlar.

6801 Transfüzyon sonrası vCJD hastalığı ilk kez İngiltere'den bildirilmiştir (1,4). Bu vakalarda kullanılan
6802 bileşenlere lökositlerden arındırma işlemi uygulanmamıştır ve hepsinde transfüzyon sonrası
6803 semptomatik vCJD hastalığı gelişmiştir. İngiltere'de ortaya çıkan bu vakalardan sonra, lökositlerden
6804 arındırma işlemi uygulanmaya başlanmıştır ve ticari olarak üretilen plazma havuzlarında İngiltere'den
6805 bağışçı kullanılmamaya başlanmıştır (1,6). Bazı ülkeler transfüzyon güvenliği için, 1980 yılından
6806 itibaren İngiltere ve vCJD hastalığının görüldüğü diğer Avrupa ülkelerinde uzun süreli ikamet eden
6807 bağışçılarile İngiltere'de transfüzyon öyküsü olanları kalıcı red kapsamında değerlendirirler (1,4).

6808 **Kaynaklar**

- 6809 1. Perkins H.A, Busch M.P. Transfusion associated infections: 50 years of relentless challenges
6810 and remarkable progress. Transfusion 2010;50:2080- 2099.
- 6811 2. Busch, M.P. Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine
6812 to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis. Transfusion 2006;46:1624-
6813 1640.
- 6814 3. Transfusion transmitted infections. In: Murphy M.F, Pamphilon D.H, eds. *Practical*
6815 *Transfusion Medicine* 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005:208-228.
- 6816 4. Bihl F, Castelli D, Marincola F et al. Transfusion transmitted infections. Journal of
6817 Translational Medicine 2007;5:25.
- 6818 5. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality and Morbidity Weekly Report
6819 2010;59(41):1335-1339.

6. Contreras M, Barbara JA. Infections related to red cell transfusions including variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Transfusion alternatives in transfusion medicine* 2000;2(3):5-12.
7. Screening for transfusion-transmissible infections. In: *Screening donated blood for transfusion-transmissible infections, Recommendations*. World Health Organization, 2009:23-43.
8. Schmidt M, Seifried E. Improving blood donor screening by nucleic acid technology (NAT). *ISBT Science Series* 2010;5:219-229.
9. Zou S, Stramer SL, Notari EP et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion* 2009;49:1609-1620.
10. Zou S, Dorsey KA, Notari EP et al. Prevalance, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virüs and hepatitis C virüs infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010;50:1495-1504.
11. Berkem R. Transfüzyonla Bulaşan İnfeksiyonlar-2. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu IX Kitabı, Antalya, 2006:99-108.
12. Sertöz R, Turhan A, Bozkurt H, et al. İzmir bölgesinde sağlıklı kan vericilerinde Anti HTLV-I/II seroprevalansının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:579-584.
13. Dollard SC, Nelson KE, Ness PM et al. Possible transmission of human herpesvirüs 8 by blood transfusion in a historical United States cohort. *Transfusion* 2005;45:500-503.
14. Hladik W, Dollard SC, Mermin J et al. Transmission of human herpesvirüs 8 by blood transfusion. *N Engl J Med* 2006;355:1331-1338.
15. Ragni MV, Sherman K.E, Jordan J.A. Viral pathogens. *Haemophilia* 2010;16(5):40-46.
16. Gould LH, Fikrig E. West Nile virüs: a growing concern? *J Clin Invest* 2004;113(8):1102-1107.
17. Hollinger F.B, Kleinman S. Transfusion transmission of West Nile virüs: a merging of historical contemporary perspectives. *Transfusion*;43:992-997.
18. Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of West Nile virüs transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion* 2002;42:1019-1026.
19. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR et al. Transmission of West Nile virüs through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236-1245.
20. Ergunay K, Özer N, Us D, et al. Seroprevalance of West Nile virüs and tick-borne encephalitis virüs in southeastern Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7:157-61.
21. Hızal K, Yenicesu İ, Erdal B, et al. Sağlıklı kan vericilerinde Batı Nil virüsü seroprevalansının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:425-430.
22. Kitchen AD, Barbara JAJ. Current information on the infectious risks of allogeneic blood transfusion. *Transfusion alternatives in transfusion medicine* 2008;10:102-111.

6854 23. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood
6855 donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007.
6856 Transfusion 2008;48:1333-1341.
6857

6858 8.2. Kan yoluyla bulaşan bakteriyel enfeksiyonlar

6859 Bakteriler aslında transfüzyonla bulaştığı saptanan ilk enfeksiyöz etkenlerdir. Literatür geçmişe
6860 yönelik incelendiğinde ilk transfüzyon kaynaklı sepsis verilerinin kanın cam şişelerde toplanıp
6861 saklandığı zamanlara ait olduğu görülmektedir (2). Kapalı, steril sistemlerin geliştirilip kullanılmaya
6862 başlaması kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonunu azaltmıştır. Yine de geçtiğimiz 18 – 20 yıl
6863 içerisinde viral tarama testlerinin geliştirilmesiyle HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarının transfüzyon
6864 yoluyla bulaşında dramatik bir azalma gözlenirken bakteriyel bulaş riski sabit olarak kalmıştır (3,4).

- 6865 • Spiroketler : *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*
- 6866 • Diğer bakteriler : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas*
6867 *aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*,
6868 *Bacillus cereus*, *Yersinia enterocolitica*

6869 8.2.1. Spiroketler

6870 Sifiliz hastalığının etkeni olan *T. pallidum* ve Lyme hastalığının etkeni olan *B. burgdorferi* spiroketler
6871 olarak adlandırılan mikroorganizmalar grubundadır. Sifiliz cinsel ilişki yoluyla, Lyme hastalığı ise
6872 enfekte kenelerin ısırmasıyla bulaşır. Klinik olarak her iki hastalıkta da primer, sekonder, latent ve
6873 tersiyer olarak adlandırılan dört evre görülmektedir. Bu hastalıkların primer ve sekonder evreleri
6874 sifilizde penisilin G ve Lyme hastalığında tetrasiklin ile tedavi edilebilmektedir. Literatürde
6875 transfüzyonla ilişkili 200'den fazla sifiliz vakası tanımlanmıştır (1). 25 yılı aşkın bir süredir ise gelişmiş
6876 ülkelerde transfüzyonla ilişkili olduğu kesin olarak ispatlanmış herhangi bir sifiliz veya Lyme vakası
6877 yoktur (5). Lyme hastalığı, Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen kene kaynaklı enfeksiyondur.
6878 Deri, kalp, iskelet, santral ve periferik sinir sistemi tutulumlarıyla multisistem bir hastalık
6879 özelliğindedir. Avrupa ve Kuzey Amerika genelinde yılda 50.000 den fazla vaka bildirilmektedir ve
6880 ölüm oranı % 0.5'tir. Semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Güvenli kan transfüzyonu için tehdit
6881 oluşturanlar özellikle asemptomatik evredeki kişilerdir (6,7)

6882 8.2.2. Diğer bakteriler:

6883 İngilizler'in "Serious Hazards of Transfusion" (SHOT), Fransızlar'ın "Haemovigilance" çalışması ve
6884 "Food and Drug Administration" (FDA) raporlarının verilerine dayanarak günümüzde klinik olarak
6885 ortaya çıkan bakteriyel sepsisin transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyonlara göre çok daha büyük bir
6886 tehdit oluşturduğu söylenebilir (8-10). Transfüzyon bileşenlerinin özellikle trombositlerin bakteriyel
6887 kontaminasyonu, modern flebotomi teknikleri, eritrosit konsantrelerinin soğukta saklanması,
6888 plazmaların dondurulması ve transfüzyon bileşenlerinin toplanması ve saklanması daha
6889 geliştirilmiş materyallerin kullanılmasıyla kısmen kontrol altına alınabilmektedir. Trombosit
6890 konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu en sık rastlanan transfüzyon kaynaklı enfeksiyöz riski
6891 oluşturmaktadır ve tam kandan elde edilen random donör trombositleri ve aferez yoluyla elde edilen
6892 tek donör trombositlerinde 1/2000-3000 oranında rastlanmakta, klinik sepsis 20.000 transfüzyonda
6893 bir gerçekleşmekte, 60.000 transfüzyonda bir ise ölüm görülmektedir. Eritrosit konsantrelerinde ise
6894 bu oran çok daha düşük olup 1/500.000'dir (11). Bunun nedeni trombositlerin saklandığı oda ısısı
6895 şartlarında pek çok bakteri türünün rahatlıkla üreyebilmesi ve transfüzyondan hemen önce geç evre
6896 logaritmik ya da durağan faza ulaşabilmeleridir.

6897 **8.2.3. Eritrosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu**

6898 Trombosit konsantrelerine göre çok daha az görülmekle birlikte, kontamine eritrosit
6899 konsantrelerinden kaynaklanan klinik sepsisin, literatürde bildirilen vakalarının büyük çoğunluğundan
6900 *Yersinia enterocolitica* sorumludur. Bağışçılardaki asemptomatik bakteremi nedeniyle ortaya
6901 çıkmaktadır. *Yersinia* türleri eritrosit konsantrelerinin saklanma koşullarında (1-6°C'de)
6902 üreyebilmektedir. *Yersinia*'dan sonra eritrosit konsantrelerinden kaynaklanan sepsisin en sık
6903 nedenleri *Pseudomonas* ve *Serratia* türleridir (8,12). Çoğu psikrofil bakteriler olup buzdolabı ısısında
6904 rahatlıkla üreyebilmektedir. Ölümcül seyreden sepsis vakalarında da en sık ölüm nedeni olarak
6905 sırasıyla *Yersinia*, *Pseudomonas* ve *Serratia* kaynaklı enfeksiyonlar bildirilmiştir (8,12)

6906 **8.2.4. Trombosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu**

6907 Kontamine trombositlerden izole edilen sepsis etkenleri; *Staphylococcus* türleri (%42), *Streptococcus*
6908 türleri (% 12), *Escherichia coli* (%9), *Bacillus* türleri (%9), *Salmonella* türleri (%9), *Serratia* türleri (%8),
6909 *Enterobacter* türleri (%7) ve diğer mikroorganizmalardır (%4) (8,12). Yarıdan fazlası gram pozitif ve
6910 aerobtur. *Staphylococcus epidermidis* sıklıkla sepsis nedeni olarak izole edilmişse de kontamine
6911 trombosit konsantrelerinde ölümcül sepsise en sık neden olan bakteri *Klebsiella* türleridir. Sonuç
6912 olarak gram pozitif mikroorganizmalara bağlı sepsis daha sık görülmekle birlikte ölümlerin büyük
6913 çoğunluğundan gram negatif mikroorganizmalar sorumludur.

6914 Bilindiği gibi trombositlerin tedavi dozları iki kaynaktan sağlanmaktadır: aferez yardımıyla tek bir
6915 bağışçıdan elde edilenler, alternatif olarak da tam kan bağışlarından elde edilen trombositler
6916 (random) şeklindedir. Fakat random trombosit konsantrelerinden bir tedavi dozu elde edebilmek için
6917 6 – 8 ünitenin havuzlanması gerekir, dolayısıyla havuzlanmış trombosit konsantreleri birden fazla
6918 bağışçıdan elde edilmiş olacağı için aferez trombositlere göre daha fazla kontaminasyon riski
6919 taşımaktadır.

6920 **8.2.5. Transfüzyonla ilişkili bakteriyel sepsis bulguları**

6921 Transfüzyonla ilişkili septik reaksiyonlar, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının daha
6922 yaygın olması nedeniyle çoğunlukla atlanmakta, semptomların benzerliği nedeniyle de yanlış olarak
6923 febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları şeklinde değerlendirilmektedir .

6924 Transfüzyon nedeniyle gelişen sepsis bulguları değişken olmakla birlikte akut ya da gecikmiş tipte
6925 olabilir. Kontamine kan bileşenleri alıcıda her zaman semptomlara neden olmayabilir. Genellikle ateş
6926 ve titreme ile başlayıp hipotansiyon, bulantı, kusma, oligüri ve şok gelişebilir. Diğer görülebilecek
6927 semptomlar, respiratuar (dispne, öksürük) ve endotoksinlerin indüklediği yaygın damariçi
6928 koagülasyon nedeniyle gelişen kanamalardır. Kontamine eritrosit konsantreleri nedeniyle gelişen
6929 septik reaksiyonlar genellikle 21 günden fazla saklanan bileşenlerin, trombosit konsantreleri
6930 nedeniyle gelişen septik reaksiyonlar ise üç gün veya daha uzun süre saklanan bileşenlerin
6931 kullanımında görülebilmektedir (13). Transfüzyonla ilişkili septik bir reaksiyon oluşumu bileşendeki
6932 bakteri türüne, alıcıya transfüze edilen bakteri miktarına, bakterinin yayılma hızına ve alıcının
6933 bağışıklık sisteminin durumuna bağlıdır.

6934 **8.2.6. Kan bileşenlerinin kontaminasyon kaynakları**

6935 Kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonunun olası nedenleri şunlardır: Bağışçı bakteriemisi, tam
6936 kanın toplanması işlemi sırasında kontamine olması, kanın alındığı torbanın kontaminasyonu ve kanın
6937 bileşenlere ayrıştırılması sırasında kontamine olması (14)

6938 Kısaca değinilecek olursa bağışçı bakteriemisi ile kan bağışı sırasında asemptomatik bakteriemisi olan
6939 veya bir bakteriyel enfeksiyonun iyileşme döneminde olan bağışçılar kastedilmektedir. Eritrosit
6940 konsantresi transfüzyonu sonrasında literatürde bildirilen 30 civarı *Yersinia enterocolitica* sepsisi
6941 mevcuttur. Bu vakalarda bağışçılar retrospektif olarak sorgulandığında %75' inin bağıştan hemen
6942 önce veya sonrasında diyare atakları geçirdikleri saptanmıştır (14). Semptomlar bu gibi durumlarda
6943 dikkati çekmeyecek kadar hafif olabildiği gibi hiç semptomsuz vakalara da rastlanmaktadır. Yine kan

6944 bağışından kısa süre önce geçirilen dental manipulasyonlar da bakteriyemi kaynağı olabilmektedir,
6945 sıklıkla stafilokok türleri bakteriyemiden sorumludur.

6946 Kanın toplanması işlemi sırasında kontaminasyonu ise, trombositlerin bakteriyel kontaminasyonunun
6947 majör nedenidir. Kanın cilt flora elemanları ile kontamine olması yetersiz ve uygun olmayan cilt
6948 dezenfeksiyonu ile gerçekleşebildiği gibi dezenfeksiyon sıvıları da çeşitli mikroorganizmalarla
6949 kontamine olabilir. Cilt flora elemanlarından özellikle *Staphylococcus epidermidis* ve bacillus türleri
6950 sıklıkla izlenmektedir. Dezenfeksiyon sıvıları da özellikle pseudomonas türleri ile kontamine
6951 olabilmektedir.

6952 Torba kontaminasyonu ise, kan torbalarında fark edilmeyen hasarlar, sızıntılar, mikro yırtıklar yoluyla
6953 gerçekleşebilir. Yine hiçbir zedelenme olmaksızın torbanın dışı herhangi bir nedenle yoğun olarak
6954 kontamine olabilir ve donasyon sırasında torba içeriğini kontamine edebilir. Bununla ilgili literatürde
6955 bildirilmiş 6 tane posttransfüzyonel *Serratia marcescens* vakası vardır (15). Kanın ayrıştırılma işlemleri
6956 sırasında da torba hasar görebilir ve kan kontamine olabilir.

6957 **8.2.7. Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler**

6958 Kontamine kan bileşenleri yoluyla alıcıda sepsis riskini azaltmaya yönelik önlemlerden bazıları kimi
6959 kan merkezlerinde rutin olarak uygulanmakla birlikte bazıları da henüz araştırma aşamasındadır.
6960 Özellikle kan bileşenlerindeki bakterilerin saptanmasına yönelik testler ve patojen redüksiyonu
6961 metodolojisi konularında çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

6962 Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler kısaca şöyle özetlenebilir (14):

6963 A. Kan bileşeninin kontaminasyon riskini azaltmak

- 6964 1. Bağışçı tarama-sorgulama prosedürünün genişletilmesi
6965 2. Flebotomi yapılacak bölgenin maksimum dezenfeksiyonunun sağlanması
6966 3. Bağışçıdan alınan kanın ilk 15 – 30 mL’ sinin ayrılarak kullanılmaması

6967 B. Kan bileşenlerinin ayrılması ve saklanması işlemlerinin optimize edilmesi

- 6968 1. Saklama ısılarının optimize edilmesi
6969 2. Saklama sürelerinin sınırlandırılması
6970 3. Üniversal lökosit redüksiyonu

6971 C. Alıcının korunması

- 6972 1. Transfüzyon endikasyonlarının doğru belirlenmesi
6973 2. Transfüzyon tetikleyicilerinin azaltılması
6974 3. Aferez ile elde edilen bileşenlerin kullanımının artırılması

- 6975 D. Transfüzyon öncesi bileşendeki bakterilerin saptanması
6976 1. Bileşenlerin görsel olarak değerlendirilmesi
6977 2. Direkt boyama yöntemlerinin kullanılması
6978 3. Bakteriyel ribozomal testler
6979 4. Bakteriyel endotoksin testleri
6980 5. Bakteri DNA'sına yönelik nükleik asit testleri
6981 6. Bakterinin ürettiği karbondioksitin saptanması
6982 7. Bakterinin tükettiği oksijenin saptanması
6983 8. Direkt bakteri kültürünün yapılması (manuel ya da otomatik)
6984 9. Bakterinin ürettiği laktik asit sonucu Trombosit konsantrlerinde pH'nın 6.2'nin altına
6985 düşmesi
6986 E. Patojen redüksiyonu yöntemlerinin kullanılması
6987

6988 **Kaynaklar**

- 6989 1 - Mushahwar IK. Verses, virüses, and the vulnerability of the blood supply in industrialized
6990 countries. J Med Virol. 2007 ;79:1229-37.
6991 2 – Mc Entegart MG. Dangerous contaminants in stored blood. Lancet. 1956;271:909-11.
6992 3 - Jacobs MR, Palavecino E, Yomtovian R. Don't bug me: the problem of bacterial contamination of
6993 blood components-challenges and solutions. Transfusion. 2001;41:1331-4.
6994 4 - Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions.
6995 JAMA. 2003;289:959-62.
6996 5 - Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to
6997 know. Transfus Med Rev. 2001;15:282-91.
6998 6 - Böhme M, Schwenecke S, Fuchs E, et al. Screening of blood donors and recipients for Borrelia
6999 burgdorferi antibodies: no evidence of B. Burgdorferi infection transmitted by transfusion.
7000 Infusionsther Transfusionsmed. 1992;19:204-7.
7001 7 - Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, Dennis DT. Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-
7002 1998. MMWR CDC Surveill Summ. 2000;49:1-11.
7003 8 - Gozzard D, Serious Hazard of Transfusion (SHOT) <http://www.shot.demon.co.uk/toc.htm>

- 7004 9 - Debeir J, Noel L, Aullen J, Frette C, et al. Vox Sang. 1999;77:77-81. The French haemovigilance
7005 system.
- 7006 10 – Lee J, Review of Heidelberg Symposium and FDA Fatality Reports
7007 <http://www.fda.gov/cber/minutes/bact092499.pdf>
- 7008 11 - Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components.
7009 Dev Biol (Basel) 2002;108:59-67.
- 7010 12 - Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United
7011 States, 1998 through 2000. Transfusion. 2001;41:1493-9.
- 7012 13 - Goldman M, Blajchman MA. Bacterial contamination. In: Popovsky M, ed. Transfusion reactions.
7013 2nd ed. Bethesda, MD: AABB; 2001:133-159.
- 7014 14 - Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, et al. Bacterial contamination of blood components:
7015 risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine.
7016 Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:575-89.
- 7017 15 - Hogman CF, Fritz H, Sandberg L. Posttransfusion *Serratia marcescens* septicemia. Transfusion.
7018 1993;33:189-191.

7019 **8.3. Kan transfüzyonu yoluyla bulaşan paraziter hastalıklar**

7020 Kan güvenliği ile ilgili pek çok çalışmada, transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyonlarla mücadele
7021 konusunda doğru adımların tanımlanıp uygulanması, ulusal ve uluslararası ağlar ile olguların
7022 raporlanması konusu ağırlık kazanmaktadır (1). Yapılan tüm araştırmalarda doğru şekilde tanımlanıp
7023 uygulanan bağışçı değerlendirmesinin, transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyon hastalıklarıyla
7024 mücadelede en önemli basamak olduğu vurgulanmaktadır (Şekil 1) (2-6).

7025 2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan ‘Kan ve Kan Bileşenlerinin Hazırlanma, Kullanım ve
7026 Kalite Güvencesi Rehberi’, kan bağışçısının doğduğu, büyüdüğü ya da ziyaret ettiği ülke, etkili bir
7027 tarama için önemli olduğundan, her kan merkezinin transfüzyon yoluyla bulaşan hastalıklar açısından
7028 endemik bölgelerin güncel haritalarına sahip olmasını tavsiye etmektedir (7).



7029

7030 Şekil 1. Transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyonları azaltma stratejileri (3)

7031 2005 yılında transfüzyon ile bulaşan parazit hastalıklarının azaltılması amacı ile Avrupa ve Amerika
7032 Birleşik Devletleri'nde (ABD) 13 farklı kan merkezinde uygulanan forum sonucunda, doğru olarak
7033 doldurulan ve değerlendirilen Bağışçı sorgulama formunun paraziter etkenlerin bulaşının
7034 engellenmesindeki en önemli faktör olduğu ortaya konulmuştur (4, 8).

7035 Paraziter enfeksiyonlar genelde, sosyoekonomik düzeyi düşük tropikal ülkelerde endemik olup
7036 milyonlarca insanı etkilemektedir. *Plasmodium spp.*, *Trypanasoma cruzi*, *Babesia microti*, *Microflaria*
7037 *spp.*, *Leishmania spp.* ve *Toxoplasma gondii* gibi parazit enfeksiyonlarının transfüzyon yoluyla
7038 bulaşma potansiyeline sahip oldukları çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Paraziter enfeksiyonların
7039 endemik olduğu ülkelere, bu ülkelere diğer ülkelere yapılan göçler ve/veya turistik gezilerde kan
7040 transfüzyonları ile bulaşan parazit enfeksiyonları ile karşılaşma olasılığını göz önünde bulundurmak
7041 oldukça önemlidir (4).

7042 8.3.1. Sıtma

7043 Protozoon parazitlerin etken olduğu ve halen bilinen 5 türü olan sıtma (*Plasmodium falciparum*, *P.*
7044 *malaria*, *P. ovale*, *P. vivax* ve *P. knowlesi*) tüm dünyada, transfüzyon yoluyla bulaşan en önemli
7045 paraziter ajan olarak tanımlanmaktadır. Özellikle *P. falciparum*'un etken olduğu bulaşlarda sonuç
7046 ölümcül olabilmektedir (2,6).

7047 İnsanlara en sık anofel cinsi sivrisinekler tarafından bulaştırılan ve intraeritrositik olan sıtma etkenleri,
7048 karaciğer ve eritrositleri enfekte ederek periyodik ateş nöbetlerine ve grip benzeri semptomlara
7049 neden olurlar. Transfüzyon yoluyla bulaşan sıtma enfeksiyonlarının en önemli farkı bu hastalığın,
7050 endemik bölgelerden gelen turistler veya göçmenlerce taşınıp endemik olmayan bölgelerde de
7051 görülebilir olmasıdır (3).

7052 Transfüzyon yoluyla bulaşan parazit enfeksiyonları arasında ilk sırada yer alan sıtmaya yönelik tarama
7053 testleri ülkemizde ve diğer pek çok ülkede rutin tarama testleri arasından çıkarılmış olmakla birlikte,
7054 günümüzde hala transfüzyon yoluyla bulaşan sıtma hastalarının bildirimi hem ülkemizde hem de
7055 dünyada olgu düzeyinde devam etmektedir (1, 8, 9).

7056 *Plasmodium spp.* başta eritrosit konsantresi olmak üzere enfekte olmuş eritrosit içeren tüm kan
7057 bileşenleri ile bulaşabilir. Tüm plasmodium türlerinin saklanan kanda en az bir hafta canlı kalabildiği,
7058 adenin içerisinde saklanan kanlarda bu sürenin daha da uzadığı bildirilmiştir. Transfüzyon yoluyla
7059 bulaşan sıtmanın inkübasyon periyodu, plasmodium türüne, sayısına, konağın direncine ve anti-
7060 malarial profeksi uygulanıp uygulanmamasına göre değişmekle birlikte sıklıkla bir hafta ila bir ay
7061 arasında değişmektedir. Alıcılarda nonspesifik bulguları takiben türe özgü periyodik ateş dikkat çeken
7062 en önemli bulgudur (8,10).

7063 Ülkemizde sıtma Sağlık Bakanlığı verilerine göre az sayıda da olsa Diyarbakır, Urfa ve Batman illerinde
7064 görülmekte olup dünyada ise genelde tropikal ve subtropikal Afrika ve Güney Amerika sıtma endemik
7065 bölgeleri olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2) (3, 11).

7066



7067

7068

7069 Şekil 2. Dünyada sıtma endemik bölgelerin haritası (11)

7070 Sıtma nedenli bağışçı elenme oranı Avrupa'da % 0.1-0.6, ABD'de % 0.75-1.5 arasında değişmektedir.

7071 **Kan Bağışçılarında Sıtma Stratejileri:**

7072 2005 yılında transfüzyon ile bulaşan parazit hastalıklarının azaltılması amacı ile Avrupa ve ABD'de 13
7073 farklı kan merkezinde uygulanan forum ile kan merkezlerinin parazit hastalıkları ile ilgili eleme
7074 kriterleri, tarama testi kullanma durumu ve parazit hastalıklarının görülme sıklığı değerlendirilmiştir
7075 (4).

7076 Tüm dünyada kan transfüzyonu organizasyonları sıtma ile ilgili transfüzyon yoluyla bulaş açısından iki
7077 farklı risk grubu tanımlamaktadır;

7078 I. Grup: Yaşamının ilk beş yılını sıtma açısından endemik bölgede geçirenler (asemptomatik taşıyıcı)

7079 II. Grup: Endemik bölgelere seyahat edenler

7080 2004 yılında yayınlanan Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan kan ve kan komponentlerinin
7081 hazırlanma, kullanım ve kalite güvencesi rehberinin tavsiyesi;

7082 I. risk grubu için: hayatlarının ilk beş yılını sıtma endemik bölgede geçirmiş olanların, asemptomatik
7083 taşıyıcı olma ihtimalleri çok yüksektir. Bu kişilerden endemik bölgeye son ziyaretten sonra altı ay kan
7084 alınmamalı, altı aydan sonra sıtma tarama testi negatif ise kan alınmalıdır. Eğer test yapılamıyorsa
7085 son ziyaretten itibaren üç yıl geçtikten sonra, herhangi bir semptom görülmemiş ise kan bağışçısı
7086 olarak kabul edilebilirler,

7087 II. risk grubu için: Endemik bölgeye giden kişiler ateşli enfeksiyon öyküsü yoksa altı ay red edilmesi,
7088 varsa üç yıl red edilmesi veya altı ay sonra tarama testi sonucunda karar verilmesi önerilmektedir (7).

7089 Bağışçı sorgulama ve eleme kriterleri ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin sıtma
7090 açısından kan bağışçılarında;

7091 I. risk grubu için:

7092 - İrlanda: Kalıcı red verirken
7093 - Fransa: Son ziyaretten dört ay sonra IFAT (*İndirekt Floresans Antikor Testi*) negatif ise
7094 bağışçısı kabul etmektedir.

7095 II. risk grubu için:

7096 - Fransa: Son ziyaretten dört ay sonra IFAT negatif ise kabul ederken,
7097 - İrlanda: Altı ay red, seyahat altı aydan uzunsa kalıcı red vermekte,
7098 - ABD ve Kanada ise: Seyahatten sonra donörü 12 ay red etmektedir (4).

7099 Konuyla ilgili bir başka bakış açısı, özellikle sıtmanın endemik olmadığı bölgelerde kullanılan sıtma
7100 hastalığını önlemeye yönelik bağışçı sorgulamanın, aslında çok ciddi bağışçı kaybına neden olduğuyla
7101 ilgilidir. ABD’de son 10 yılda transfüzyonla ilgili sıtma hastalığının görülme sıklığının yılda bir vakadan
7102 daha az olduğu, oysa sıtma bulaşına yönelik bağışçı sorgulama yöntemi ile her yıl 100.000’den çok
7103 bağışçının elendiği belirtilmektedir. Amerikan Kızıl Haç verilerine göre, sıtma ile ilgili elenen bağışçı
7104 oranı tüm elenen bağışçıların %5’ini oluşturmaktadır. Bu durumda Fransa, İngiltere gibi ülkelerin
7105 kullandığı gibi, bağışçı sorgulamanın yanında şüpheli bireylerde sıtma testlerinin uygulanmasının
7106 (ELISA; *Enzyme-Linked Immunosorbant Testi*, IFAT v.b.) gereksiz bağışçı kaybının önüne geçebileceği
7107 belirtilmektedir (2, 3, 6, 12 -14).

7108 Sıtma taşıyıcılarının belirlenmesi için kalın damla ve ince yayma preparatları giemsa ya da acridin
7109 orange ile boyanarak incelenebilir. ELISA, IFAT ile antijen aramak, PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
7110 ile parazitin DNA ya da RNA'sını saptamak, IHA (İndirekt Hemaglutinasyon Testi), IFAT ya da ELISA ile
7111 antikor varlığını belirlemek mümkündür (10).

7112 2009 yılında yapılan bir çalışmada Amerika'daki 6 kan merkezinde sıtma endemik bölgeye seyahat
7113 şüphesiyle elenen bağışçılar incelenmiştir. Sonuçta Meksika gibi düşük sıtma riski olan ülkelere
7114 seyahat nedeniyle, transfüzyon yoluyla sıtma bulaş riskinin 57 yılda 1 ünite olduğu, bu nedenle de
7115 düşük riskli ülkelerle ilgili bağışçı sorgulama kriterlerinin daha esnek olması gerektiği görüşü
7116 savunulmuştur (5,15).

7117 Sıtma endemik bölgelerde ise durumun oldukça değiştiği, bu bölgelerde kan bileşenlerini sıtma
7118 açısından tamamen kontrol altına almanın olanaksız olduğu bildirilmektedir. Bu riski en aza indirmek
7119 amacıyla kan ve kan bileşenleri kullanılan hastalara beraberinde anti-malaryal tedavinin de
7120 başlanması sıtma hastalığı riskini azaltacağı bildirilmektedir (6).

7121 Sonuç olarak transfüzyon yoluyla sıtma bulaşını engelleyebilmek için konu ile ilgili araştırmalar
7122 yapılmalı, düşük endemik, yüksek endemik ve endemik olmayan bölgelerden gelen bireyler etkin ve
7123 geçerli bir bağışçı sorgulama ile belirlenmeli ve gerekiyorsa duyarlılığı yüksek ve kullanımı kolay bir
7124 testin kan merkezinde kullanılması kararı ülke ve bölge stratejisi olarak belirlenmelidir (8).

7125 **8.3.2. Chagas**

7126 *Trypanosoma cruzi* tarafından oluşturulan Chagas Hastalığı, Latin Amerika'da endemik olup göçler
7127 sonucu Kuzey Amerika'da da sık görülmeye başlanmıştır. Ülkemizde Chagas Hastalığı
7128 görülmemektedir. Kan transfüzyonu ile bulaş, etkenin en önemli ikinci bulaş yoludur (4,10).

7129 Ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi akut bulgular yanı sıra etkenin alınmasından 10-40 yıl
7130 sonra bazı olgularda ciddi organ büyümeleri (kardiomegali, mega özafagus v.b.) gözlenebilmektedir.
7131 Endemik bölgelerde yaşayan ve kronik taşıyıcı olan bireyler transfüzyon yoluyla Chagas bulaşında
7132 potansiyel risk oluşturmaktadırlar. (3).

7133 *T. cruzi* depolanmış kanda 10 günden fazla canlılığını koruyabilmektedir. Etken, plazma ile de
7134 aktarılabilen -20 °C'de dondurulduğunda 24 saat canlı kalabilmektedir (10).

7135 **Kan Bağışçılarında Chagas Stratejileri:**

7136 Diğer paraziter enfeksiyonlarda da olduğu gibi bu etkenin de transfüzyon yoluyla bulaşını önlemede
7137 en önemli araç, etkin bir bağışçı sorgulamadır. Bağışçı sorgulama kriterleri ülkeler arasında
7138 değişkenlik göstermektedir;

- 7139 • İspanya: Sadece Güney Amerika'dan göç edenlere tarama testi yapılıyor.
7140 • ABD: FDA onayı alan bir tarama testini rutine koymayı hedefliyor.
7141 • Brezilya: Tüm bağışçılara tarama testi uygulanıyor.
7142 • Diğer ülkeler: Herhangi bir test uygulanmıyor, sadece bağışçı sorgulamada seyahat öyküsü
7143 alınıyor (2,4).
- 7144 2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan yayınlanan 'Kan ve Kan Bileşenlerinin Hazırlanma,
7145 Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'nin tavsiyesi;
- 7146 1. grup; Chagas Hastalığını geçirmekte olanlar ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olanlar kalıcı red
7147 olmalıdır.
- 7148 2. grup; Hastalığın endemik olduğu bölgede doğanlar ya da bu bölgelerde kan transfüzyonu alanlar *T.*
7149 *cruzi* enfeksiyonu için geçerli bir test negatifliği görülmedikçe bağışçı olarak kabul edilmemelidir (7,
7150 16).
- 7151 Ülkemizde görülmediği için herhangi bir test ya da özel sorgulama yapılmamaktadır. Genel bağışçı
7152 sorgulama sırasında bağışçıların riskli bölgeye seyahat öyküleri varsa bağışçı red edilmektedir.
- 7153 **8.3.3. Babesiosis**
- 7154 Primer olarak kene ısırığı ile bulaşan Babesiosis, ABD'nin kuzey doğusunda görülen paraziter bir
7155 enfeksiyondur. Ülkemizde genelde hayvanlarda saptanmakta olup az sayıda insan olgusu da
7156 bildirilmiştir (10).
- 7157 Babesiosis transfüzyon yoluyla bulaş sıklığı sıttadan sonra en çok görülen paraziter enfeksiyondur.
7158 Saklanan kanda 14 gün canlı kalabilmektedir. Genelde asemptomatik ya da hafif semptomlarla
7159 geçirilen enfeksiyon immün sistemi baskılanmış kişilerde ölümcül olabilmektedir. Özellikle asplenik
7160 olgular ve immün yetmezlikli hastalarda hemolitik anemi, trombositopeni hatta ölüme varan
7161 komplikasyonlara neden olabilen bir enfeksiyondur (2,3,10).
- 7162 **Kan Bağışçılarında Babesiosis Stratejileri:**
- 7163 Babesiosis Kuzey Amerika'ya spesifik bir hastalık olarak düşünülmektedir. Avrupa'da transfüzyon ile
7164 ilişkili herhangi bir Babesiosis olgusu bildirilmemiştir (17).
- 7165 Avrupa'da İrlanda dışında hiçbir ülkede Babesiosis ile ilgili bir sorgulama yapılmamaktadır. ABD'de
7166 herhangi bir tarama testi uygulanmamakta ancak sorgulamada Babesiosis ilgili sorular yer almaktadır.
7167 ABD'de Babesiosis ve/veya Chagas şüphesi ile elenen bağışçılara tanısal amaçlı testler
7168 uygulanmaktadır (2,4,5).

7169 Ülkemizde herhangi bir test ya da özel sorgulama yapılmamaktadır. Genel bağışçı sorgulaması
7170 sırasında bağışçıların riskli bölgeye seyahat öyküleri varsa bağışçı red edilmektedir (10).

7171 **8.3.4. Leishmaniosis**

7172 *Leishmania donovani* tarafından oluşturulan ve tatarcıklar tarafından bulaştırılan Visseral
7173 Leishmaniosis tropikal ve subtropikal bölgelerde görülebilmektedir. Asemptomatik ya da subklinik
7174 seyredabilen ancak genelde hızla subakut ya da kronik hale gelebilen hatta tedavi edilmezse ölümle
7175 sonuçlanabilen ciddi bir enfeksiyondur. Semptomatik olgularda genellikle ateş, karın ağrısı, ishal,
7176 splenomegali belirgin olmak üzere hepatosplenomegali, lenfadenopati ve pansitopeni görülmektedir
7177 (4,10,19) .

7178 Transfüzyon ile ilişkili Leishmaniosis olguları şüphelidir. Irak'taki Amerikan askerlerinden hazırlanan
7179 kan bileşenlerinde etkenin saptanması ve İspanya'da intravenöz uyuşturucu bağımlılarında
7180 Leishmaniasis salgınlarının saptanması bu ilişkiyi düşündürmektedir (4).

7181 Transplant alıcıları, yeni doğanlar gibi özel hasta gruplarında transfüzyon yoluyla bulaş şüphesi olan
7182 bazı vakalar bildirilmiştir (3,18-20).

7183 **Kan Bağışçılarındaki Leishmaniosis Stratejileri:**

- 7184 • İrlanda: Başta Irak olmak üzere endemik bölgeden gelenler 12 ay red edilmektedir.
- 7185 • İsrail: Özellikle Irak olmak üzere endemik bölgelere seyahat edilip edilmediği
- 7186 sorgulanmaktadır.
- 7187 • ABD: Irak'tan gelenler 12 ay red edilmektedir.
- 7188 • Diğer Avrupa ülkeleri: Pek çoğunda Leishmaniosis ile ilgili herhangi bir sorgulama
- 7189 yapılmamaktadır (3,4).

7190 **8.3.5. Toxoplazmozis**

7191 *Toxoplasma gondii*'nin etkeni olduğu toxoplazmozis, insan vücudundaki tüm hayati organları
7192 tutabilen, transplasental bulaş ile kalıcı fetal hasara ve düşüklere yol açabilen bir zoonozdur. Nadir de
7193 olsa *Toxoplasma gondii*'nin transfüzyon yoluyla bulaşını gösteren olgular bildirilmiştir (10, 21).

7194 2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan 'Kan ve Kan Bileşenlerinin Hazırlanma, Kullanım ve
7195 Kalite Güvencesi Rehberi'nin tavsiyesi; klinik iyileşmeyi takiben bağışçının altı ay red edilmesidir (7).

7196 Ülkemizde transfüzyon yoluyla bulaşa yönelik herhangi bir test yapılmamakta, sadece aktif olarak
7197 hastalığı geçirdiğini ifade eden bağışçılar altı ay red edilmektedir .

7198 **8.3.6. Helmint Enfestasyonları**

7199 *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* ve *Loa loa*, larvaları dolaşımda bulunabilen nematodlardır. *W.*
7200 *bancrofti* depolanan kanda üç hafta kadar canlılığını koruyabilmektedir.

7201 Bağışçı taramalarında *W. bancrofti* ve *L. loa* saptanan olgular bildirilmiştir. Bu nedenle kan
7202 nematodlarının, endemik bölgelerdeki potansiyel bağışçılarda transfüzyon öncesi akılda tutulmasının
7203 yararlı olacağı bildirilmektedir (10).

7204 Mikrofilariaların kan transfüzyonu sırasında alıcıya bulaşabileceği, fakat erişkin solucan haline
7205 dönüşemeyecekleri bildirilmiştir. Transfüzyon ile ilişkili filariasis olgularında mortalite gözlenmezken
7206 genellikle allerjik reaksiyonlar saptanmaktadır (22).

7207 Kaynaklar

- 7208 1. Kocazeybek B. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan enfeksiyonlar: rutin tarama testleri ve
7209 moleküler tanı yöntemleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2003; 34(3): 158 - 163.
- 7210 2. Allain J.P., Stramer S.L., Carneiro-proietti A.B.F. et al. Transfusion-transmitted infectious
7211 diseases. Biologicals 2009; 37: 71 - 77.
- 7212 3. Bihl F., Castelli D., Marincola F. et al. Transfusion-transmitted infections. Journal of
7213 Translational Medicine 2007; 5: 25.
- 7214 4. Reesink H.W. European strategies against the parasite transfusion risk. Transfusion clinique
7215 et biologique 2005; 12: 1 - 4.
- 7216 5. Dodd R.Y. Current risk for transfusion transmitted infections. Transfusion medicine and
7217 immunohematology 2007; 14: 671 - 676.
- 7218 6. Kitchen A.D., Chiodini P.L. Malaria and blood transfusion. Vox Sang. 2006; 90(2): 77 - 84
- 7219 7. Kılıç N.B., Uluhan R., Masatlı R., Bayık M. Donör Seçimi. Kılıç N.B., Uluhan R., Masatlı R., Bayık
7220 M. Kan Komponentlerinin Hazırlanma, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi. 9. baskı. Avrupa
7221 Konseyi Yayınları, İstanbul, 2004: 33-49.
- 7222 8. Alkassab F, Ericsson CD. Transfusion-transmitted malaria: how satisfactory are current
7223 preventative measures? Am J Med. 2006; 119(5): 1-2.
- 7224 9. Ozkurt Z., Erol S., Kadanali A. et al. A transfusion-transmitted malaria case. Mikrobiyol Bul.
7225 2005; 39(1): 101 – 5.
- 7226 10. Aydın F., Kaklıkkaya N. Transfüzyonla Bulaşan İnfeksiyonlar. Ulusal kan Merkezleri ve
7227 Transfüzyon Tıbbı Kursu IX Kitabı, Antalya, 2006: 92 - 98.
- 7228 11. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_ITHRiskMap.JPG (10
7229 Mart 2010).
- 7230 12. Leiby D.A. Making sense of malaria. Transfusion 2007; 47: 1573-77.
- 7231 13. Seed CR, Kee G, Wong T, et al. Assessing the safety and efficacy of a test-based, targeted
7232 donor screening strategy to minimize transfusion transmitted malaria. Vox Sang 2009.

- 7233 14. Seed CR, Kitchen A, Davis TM. The current status and potential role of laboratory testing to
7234 prevent transfusion-transmitted malaria. *Transfus Med Rev.* 2005; 19(3): 229 - 4.
- 7235 15. Spencer B., Steele W., Custer B. et al. Risk for malaria in United States donors deferred for
7236 travel to malaria-endemic areas. *Transfusion.* 2009; 49(11): 2335 – 45.
- 7237 16. Kirchhoff L.V., Paredes P., Lomelí-Guerrero A. et al. Transfusion-associated Chagas disease
7238 (American trypanosomiasis) in Mexico: implications for transfusion medicine in the United
7239 States. *Transfusion.* 2006; 46(2): 298 – 304.
- 7240 17. Fox L.M., Wingerter S., Ahmed A. et al. Neonatal babesiosis: case report and review of the
7241 literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(2): 169 - 73.
- 7242 18. Dey A., Singh S. Transfusion transmitted leishmaniasis: a case report and review of literature.
7243 *Indian J Med Microbiol.* 2006; 24:165-70.
- 7244 19. Mpaka M.A., Daniil .Z, Kyriakou D.S., Zakynthinos E. Septic shock due to visceral
7245 leishmaniasis, probably transmitted from blood transfusion. *J Infect Dev Ctries.* 2009;
7246 3(6):479 – 83.
- 7247 20. Mathur P., Samantaray J.C. The first probable case of platelet transfusion-transmitted
7248 visceral leishmaniasis. *Transfus Med.* 2004; 14(4): 319-21.
- 7249 21. Gürüz A.Y., Özcel M.A. Toxoplasmosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, İzmir, 2007; 141-84.
- 7250 22. Choudhury N., Murthy P.K., Chatterjee R.K. et al. Transmission of filarial infection through
7251 blood transfusion. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003; 46(3): 367-70.
- 7252

7253
7254
7255
7256
7257

7258
7259
7260
7261
7262
7263
7264
7265
7266
7267
7268
7269
7270
7271
7272
7273
7274
7275
7276
7277

9

TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ NON-İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Güncelleme Tarihi: Ocak 2014

Hazırlayan: Dr. Ulaş Yakut

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Bilim Uzmanı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Kan Eğitim Merkezi ve Kan Bankası Müdürlüğü

7278

7279

7280 **İçindekiler:**

7281

7282 **9. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ NON-İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR**

7283 **9.1.** Masif Transfüzyon Komplikasyonları

7284 **9.2.** Sitrat Toksisitesi

7285 **9.3.** Elektrolit Bozuklukları

7286 **9.4.** Hipotermi

7287 **9.5.** Mikroagregatlara Bağlı Gelişen Reaksiyonlar

7288 **9.6.** Dolaşım Yüklenmesi

7289 **9.7.** Non-immün Hemoliz

7290 **9.8.** Hipotansif reaksiyonlar

7291 **9.9.** Lökosit azaltılmış kan bileşenlerine karşı oküler reaksiyonlar (Kırmızı Göz Sendromu)

7292 **9.10.** Plastik yumuşatıcı toksisitesi

7293 **9.11.** Özel transfüzyon uygulamalarında reaksiyonlar

7294 **9.11.1.** Granülosit transfüzyon reaksiyonları

7295 **9.11.2.** Otolog transfüzyon reaksiyonları

7296 **9.12.** Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi

7297 **9.13.** Hava embolisi

7298

7299

7300 9.1. Masif Transfüzyon Komplikasyonları

7301 Masif transfüzyon, 24 saat içerisinde hastadaki kan hacminin tamamının değiştirilmesi
7302 işlemidir. Yetişkin bir hasta için ele alındığında işlem, yaklaşık 10 ünite eritrosit konsantresi
7303 beraberindeki kristaloid, kolloid, trombosit konsantresi ve plazma infüzyonlarına denk gelmektedir.

Masif Transfüzyon Komplikasyonları	7304
	7305
Sitrat Toksisitesi	7306
	7307
Elektrolit Bozuklukları	7308
	7309
<i>Hiperkalemi</i> (uzun süre depolanmış eritrosit	7310
konsantresi transfüzyonuna bağlı)	7311
	7312
<i>Hipokalemi</i> (sitrat toksisitesine bağlı)	7313
	7314
Dolaşım Yüklenmesi	7315
	7316
Hipotermi	7317

Çok sayıda ünite transfüzyonu nedeniyle masif transfüzyon alan hastalarda hemolitik transfüzyon reaksiyonu, hemolitik olmayan ateş ile seyreden transfüzyon reaksiyonu (FNHTR) ve allerjik reaksiyon ile karşılaşılma olasılığı yüksektir. Henüz bulgular oluşmadan kan bileşeninin transfüzyonu tamamlandığı için reaksiyonlar ağır seyretmekte, transfüzyonu tamamlanan bileşenlerden hangisinin sebep olduğunun saptanmasında güçlük yaşanmaktadır(1).

7318 Travmalı hastaya sistemik yaklaşımında, hasarın kontrol edildiği
7319 resüsitasyon safhası için plazma:eritrosit:trombosit oranının 1:1:1 olması mortaliteyi belirgin
7320 düşürmektedir. Gelişmiş travma merkezlerinin masif transfüzyon protokolünde, 6 ünite plazma, 6
7321 ünite eritrosit konsantresi, 6 ünite random trombosit konsantresi(veya 1 ünite aferez trombosit
7322 konsantresi) beraberinde travmanın meydana getirdiği koagülopati kontrolü için 10 ünite
7323 kriyopresipitat kullanımı tercih edilmektedir(2-5). Prognozu kötü seyredecek ağır travmalı hastalarda,
7324 taşıdığı risklere rağmen, erken ve agresif transfüzyon yaşam şansını arttırmaktadır(2)(Bkz. Masif
7325 Transfüzyon Politikası).

7326 9.2. Sitrat Toksisitesi

7327 Sitrat, divalan katyonları(*Ca, Mg, Cu, vb.*) bağlayarak kanın pıhtılaşmasını engellemektedir. Kan
7328 bileşenlerinde antikoagülan olarak kullanılan sitratın kalsiyum(*Ca*) bağlayıcı özelliği, hızlı transfüzyon
7329 esnasında iyonize kalsiyum(*iCa*) seviyelerinde düşüklüğe neden olmaktadır. Sitratın indüklediği
7330 hipokalsemi, hipomagnesemi ve diğer elektrolit bozukluklarına sitrat toksisitesi denilmektedir. Diğer
7331 divalan katyonlar da sitrat tarafından bağlanıyor olmalarına rağmen eksiklikleri klinik anlam
7332 taşımamaktadır.

7333 Sitrat toksisitesi; masif transfüzyon, plazma değişimi ve sitrat içeren plazmanın yüksek
7334 hacimde transfüzyonunda(aferez prosedürleri esnasında, karaciğer transplantasyonunda) meydana
7335 gelebilmektedir(6-7). Eritrosit konsantrelerinin muhafazasında katkı solüsyonlarının kullanımı
7336 sayesinde sitrat toksisitesi daha çok plazma içeren kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu ile sınırlı
7337 kalmıştır.

7338 Mitokondriden zengin dokularda(karaciğer, iskelet kası, böbrek) sitrat, hızlıca bikarbonata
7339 metabolize olmaktadır. Rutin kan transfüzyonlarındaki infüzyonu normal karaciğer fonksiyonlarına

7340 sahip hastada belirgin komplikasyona neden olmadan tolere edilebilmektedir. Aferez trombosit
7341 bağışçıları da yüksek dozda sitrat almalarına rağmen sağlıklı oldukları için hafif düzeyde bulgu ile
7342 karşılaşmakta, işlem süresinin kısa olmasından dolayı tablo ilerlememektedir. Ancak periferik kök
7343 hücre bağışçılarında ünite başına daha düşük dozlarda sitrat infüzyonu gerçekleşmesine rağmen işlem
7344 uzun zaman aldığından sitrat toksisitesi daha ağır bulgularla seyretmektedir(8,9). Kök hücre bağışı, iki
7345 güne bölünerek gerçekleştirildiğinde ise komplikasyonlar azalmaktadır(10).

7346 Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya paratiroid bezi disfonksiyonu varlığında plazma
7347 veya plazma içeren kan bileşeni masif oranda transfüze edildiğinde sitrat toksisitesi yönünden risk
7348 artmaktadır(1,11).

7349 Sitrat toksisitesi tanısı hipokalsemi belirti ve bulguları ile konulur. Klinik tanı hastada iCa
7350 düzeylerinin ölçülmesi ile doğrulanır. Hipokalsemi, periferik/perioral parestezi(chvostek ve trousseau
7351 bulguları), kas spazmları, kramplar, bulantı, kusma, kardiyak aritmiler, bradikardi, hipotansiyon, ağır
7352 tablolarda ise tetani ile seyreder. Elektrokardiogramda(EKG) QT intervalinde uzama saptanır ancak Ca
7353 tedavisini yönlendirmede EKG bulgularına güvenilmemelidir(1,12-13). Ca düzeylerinin daha da
7354 düşmesi halinde koagülopati meydana gelir. Ancak kardiyak bulgular nedeniyle müdahale edildiği için
7355 hastada Ca düzeyleri koagülopati oluşturacak kadar azalmaz(14).

7356 Aferez süresince hipokalsemiye bağlı geçici parestezi ile sık karşılaşmaktadır. Cihazın işleme
7357 hazırlanması(priming) esnasında sitrat kullanılmış ise parestezi tipik olarak aferezin başındadır.
7358 Nörolojik hasara bağlı veya kemoterapi (vincristine) sonrası gelişen nöropatisi olan hastalarda
7359 periferik parestezilerin maskelenebileceği hususunda tetikte olunmalıdır(1,15).

7360 Transfüzyon/aferez esnasında gözlenen hafif sitrat toksisitesi bulguları
7361 transfüzyon/reinfüzyon hızının yavaşlatılması ile kontrol edilebilirken, beraberinde oral Ca (süt,
7362 yoğurt, sporcu içeceği vb.) desteği, bacaklara masaj yapılması, hastanın ısıtılması faydalı
7363 olabilmektedir(16,17). Hızın azaltılmadığı veya azaltılmasına rağmen bulguların düzelmediği
7364 hipokalsemi tablolarında Ca desteği endikasyonu doğar(1,18). Geçmişte hastaya verilecek kalsiyum
7365 miktarı, transfüzyonu tamamlanan kan bileşeni miktarına göre hesaplanmakta idi(15). Günümüzdeki
7366 yaklaşım ise, hastaya yapılan Ca desteğinin serum iCa seviyesi ile yakından takip edilmesi gerektiği
7367 yönündedir(1,19).

7368 Aferez esnasında hastaya Ca replasmanı, bulgular belirdiğinde tedavi edici olarak
7369 uygulanırken, hastada sitrat etkilerini kötüleştirebilecek klinik tablo varlığında veya işlem süresi
7370 uzayan büyük hacimli lökoferezde profilaktik olarak yapılmaktadır. Ca infüzyonunun kendisi de
7371 ventriküler aritmi ve kardiyak arrest oluşumuna neden olabilir. Bu sebeple aferez esnasında gelişen
7372 sitrat toksisitesine intravenöz Ca replasmanı sadece deneyimli aferez personeli tarafından
7373 yapılmalıdır. Torba içinde pıhtı oluşumuna sebep olacağından hiçbir koşulda kalsiyum doğrudan
7374 transfüzyonu yapılan kan bileşeni içine eklenmemelidir.

7375 Aferez esnasında beliren sitrat toksisitesi reinfüze edilen kan veya kolloid solüsyonundaki
7376 sitrat konsantrasyonuna, infüzyon hızına, hastanın toplam kan hacmine, sitrat transfüzyonu yapılan
7377 toplam zamana bağlıdır. Sitrat infüzyonu için güvenli transfüzyon hızını tanımlamak güçtür. Ancak
7378 trombosit aferezi esnasında dakikada 1 ml/kg'a kadar verilen sitrat iyi tolere edilmektedir. Periferik
7379 kök hücre aferezinde ve yüksek hacimli lökoferezde sitrat toksisitesini kontrol etmek amacıyla,

7380 infüzyonu yapılan her 1.0 ml Asit-Sitrat-Dekstroz-A için 0,5-0,6 mg kalsiyum iyonu replasmanı
7381 önerilmektedir. Aşırı dozdan kaçınmak için kalsiyum solüsyonları kullanılmalı, mevcut Ca preparatına
7382 göre standart prosedür belirlenmelidir(mg, mEq, mmol, amp)(19). Rutinde intravenöz Ca desteği için
7383 kalsiyum glukonat kullanılmaktadır. Periferik venöz uygulamalarda kalsiyum klorid, damar dışına
7384 çıktığında doku nekrozuna yol açabileceği için, kullanımı yalnızca acil durumlar ile
7385 sınırlandırılmalıdır(19). Kateterde tromboz oluşumunu önlemek amacıyla kalsiyum infüzyonu, aferez
7386 işleminde tam kan akışı ile eşleştirilmeli, tam kan akışında kesinti olduğunda kalsiyum uygulaması da
7387 durdurulmalıdır.

7388 9.3. Elektrolit Bozuklukları

7389 Soğuk ortamda, konsantre içindeki eritrosit membranlarında sodyum-potasyum-adenozin
7390 trifosfataz(NaK-ATPaz) pompası inhibe olmakta, hücre dışı potasyum depolama süresince
7391 artmaktadır. Hücre dışı potasyum, sitrat-fosfat-dekstro-adenin-1(CPDA-1) ile saklanan eritrositlerde,
7392 ilk 3 hafta yaklaşık 1 mEq/gün artmaktadır. Katkı solüsyonunda saklanan eritrositler için potasyum
7393 düzeyleri 7. Günde(17 mmol/L) ilk güne(1,6 mmol/L) oranla belirgin olarak artarken, 42. güne
7394 gelindiğinde artış en üst seviyelere ulaşmaktadır. Uzun süre depolanmış eritrosit konsantreleri, masif
7395 transfüzyonda kullanıldıklarında hiperkalemi oluşturmakta, oluşan hiperkalemi sağlıklı bireylerde
7396 kolaylıkla elimine edilirken bazı hastalarda ölümle sonuçlanabilen belirgin kardiyak komplikasyonlara
7397 yol açmaktadır(1,16).

Hiperkalemi Tanısı	7398	Asidoz varlığı, hiperkalemiye katkı sağlarken,
	7399	potasyum düzeyinin 4 mmol/L üzerine çıktığı ağır yaralı
Serum K düzeyi ölçümü	7400	hastalarda transfüzyona bağlı hiperkalemi riski daha da
	7401	artmaktadır. Yenidoğanlar ve böbrek yetmezliği bulunan
EKG değişiklikleri	7402	hastalar da hiperkalemi komplikasyonları açısından risk
	7403	altındadırlar. Hiperkalemi tanısı serum potasyum düzeyleri
T dalgalarında sivrileşme	7404	ölçülerek ve EKG'de sivri T dalgaları, PR intervalinde uzama,
PR intervalinde uzama	7405	ventriküler aritmi gibi değişikliklerin gözlenmesi ile konur.
	7406	Yenidoğan transfüzyonlarında öncelikle depoda daha kısa
Ventriküler aritmi	7407	süre(<7 gün) beklemiş eritrosit konsantreleri tercih edilmeli,

7408 depoda daha uzun süre beklemiş eritrosit konsantreleri verilecekse yıkanarak potasyum içeren
7409 ekstrasellüler fraksiyonu uzaklaştırılmalıdır(16). Ancak yenidoğanlara küçük hacimli
7410 transfüzyonlarda(10-15 ml/kg), depoda daha uzun süre beklemiş eritrosit konsantrelerinin yavaş
7411 infüzyonu hiperkalemi açısından risk oluşturmaz.

7412 Masif transfüzyon esnasında veya yüksek hacimli aferez işlemlerinde hastada hipokalemi de
7413 meydana gelebilmektedir. Antikoagülan olarak kullanılan sitrat, vücutta bikarbonata metabolize
7414 edilerek dolaşan kanı alkali hale getirmekte ve hipokalemi oluşturmaktadır. Klinik bulgular
7415 geliştiğinde hipokalemi potasyum infüzyonunu gerektirecek düzeyde olabilir. Katkı solüsyonlu
7416 eritrosit konsantrasyonlarında, katkı solüsyonu eklenmeden önce sitratlı plazma uzaklaştırıldığı için
7417 hipokalemi gelişimi azalmaktadır. Yüksek hacimde plazma transfüzyonunda hipokalemi görülmesi
7418 olasılığı eritrosit konsantrasyonlarına kıyasla daha fazladır.

7419 9.4. Hipotermi

7420 Yüksek hacimde soğuk(<10°C) kanın veya eritrosit konsantrasyonunun hızlı transfüzyonu
7421 takiben vücut kor ısısının 35°C altına düşmesi hipotermi olarak tanımlanmaktadır. Masif
7422 transfüzyonda meydana gelen hipotermi kardiyak aritmiyi ve arresti indüklemektedir. Santral venöz
7423 yolların kullanıldığı tranfüzyonlarda, infüzyonu takiben kan henüz yeterince ısınmadan kalbe ulaştığı
7424 için küçük hacimler bile kardiyotoksik etki oluşturabilmektedir(1,16). Yaklaşık 10 dakikada 1 ünite kan
7425 bileşeni transfüzyonu hızında seyreden bir masif transfüzyonda, özefagusda sağ atrium arkasına
7426 yerleştirilen bir algılayıcı ısının 30°C'nin altına düştüğünü göstermiştir(1). Sinoatrial nodda ısının
7427 düşmesi ventriküler fibrilasyon ile sonuçlanır.

7428 Transfüzyonların çoğunda kanın ısıtılmasına gerek yoktur. Hastada beliren üşüme hissi,
7429 örtülecek bir battaniye ile kolaylıkla düzeltilebilir. Eritrosit konsantrelerinin santral venöz yoldan
7430 soğuk olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Kanın ısıtılmasını gerektiren endikasyonlar hızlı
7431 transfüzyon(yetişkinlerde >50 ml/kg/saat, çocuklarda >15ml/kg/saat) ve infantlarda exchange
7432 transfüzyon ile sınırlıdır. Masif transfüzyon ihtiyacında kanın ısıtılması kimi zaman infüzyonu
7433 geciktirmekte, resüsitasyona sekte vurmaktadır. Soğuk agglütinineri bulunan hastaların tedavisinde
7434 kanın ısıtılması teorik anlamda geçerli iken, bu yaklaşımı destekleyici yeterli klinik veri
7435 bulunmamaktadır.

7436 Endikasyon varlığında kan, yetkin bir cihaz yardımıyla, hemoliz oluşturabilecek seviyenin
7437 altında ısıtılmalıdır. Isı ile hasarlanmış hücrelerin transfüzyonu yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu
7438 ve şoka sebep olabilir. Farklı amaçlarla üretilmiş bir cihaz kullanılarak kanın ısıtılması kabul edilemez.
7439 Yüksek sıcaklıklarda bakteriyel proliferasyon riski nedeniyle transfüzyondan vazgeçildiği zaman,
7440 ısıtılmış kan bileşeni, başka bir hasta için kullanılmamalıdır. Kan ısıtma cihazları çoğunlukla standart
7441 kan infüzyon setlerinden farklı setlerle, ortalama 150 ml/dk(maks 850 ml/dk) hızda çalışmaktadır(20).
7442 Kan bileşenini ısıtmanın klinik faydası ile ilgili henüz sınırlı veri olmasına karşın birçok travma ve acil
7443 müdahale merkezi kan ısıtma cihazlarını, özel durum gözetmeksizin rutin kullanmaktadır.

7444 Kan ısıtma cihazı kullanımı infüzyonu yavaşlattığı için, bazı merkezlerde kan bileşeni sıcak
7445 salin solüsyonu ile karıştırılarak ısıtılmaktadır(1,21,22). Transfüzyonun hemen öncesinde
7446 gerçekleştirilen bu işlem, belirgin hemoliz oluşturmaz iken travmaya müdahale eden merkezde her
7447 zaman ısıtılmış salin solüsyonu bulundurmayı gerektirmektedir. Isıtılmış salin solüsyonlarının diğer
7448 hastalara doğrudan infüzyonu da önlenmelidir.

7449 9.5. Mikroagregatlara Bağlı Gelişen Reaksiyonlar

7450 Mikroagregatlar 20 ila 120 mikron çapında olup yaşamlarını kaybetmiş trombosit, beyaz küre
7451 ve depo sürecinde oluşmuş fibrin artıklarından oluşmaktadır. Boyutlarından dolayı 170-260 mikron
7452 standart kan verme setleri ile uzaklaştırılmazlar. Masif transfüzyonu takiben respiratuar distress
7453 sendromu gelişen hastaların akciğerlerindeki *Periodik Asit-Schiff*(PAS) testi pozitif materyaller
7454 mikroagregatlar ile uyumludur.

7455 Günümüzde, kardiyopulmoner bypass cihazların bağlantı yerlerinde kullanılan gelişmiş kan
7456 filtreleri ile, 40 mikron ve daha büyük mikroagregatlar uzaklaştırılarak istenmeyen reaksiyonların
7457 önüne geçilmektedir. Lökosit azaltma filtrelerinin yaygın kullanımı ve bileşenlerin yıkanması da
7458 mikroagregat komplikasyonlarını azaltmaktadır.

7459

7460

7461 **9.6. Dolaşım Yüklenmesi**

7462 Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi(TACO) diye adlandırılan hipervolemi, hali hazırda
 7463 artmış kan hacmine sahip hastaların(kardiyak yetmezlik, renal yetmezlik, kronik anemi) tedavisinde
 7464 transfüzyonu takip eden bir durumdur. Kan hacmi sınırlı hastalar(infantlar, küçük çocuklar) da hacim
 7465 küçültme işlemi yapılmadan transfüzyon planlandığında risk altındadırlar. TACO riski, hızlı
 7466 transfüzyonda artmaktadır. Dolaşım yüklenmesi, santral venöz basıncı artırarak, pulmoner vasküler
 7467 yapıda konjesyona, akciğer kompliansının düşmesine neden olur. Dispne, taşikardi, akut
 7468 hipertansiyon, uç noktada pulmoner ödem ve sağ/sol kalp yetmezliğine yol açar. Ayrıca takipne, kuru
 7469 öksürük, göğüs veya boğazda sıkışma hissi, juguler venöz distansiyon ve pulmoner raller gözlenir.
 7470 Dolaşım yüklenmesi laboratuvarında; PaO₂, atrial ve beyin natriüretik peptidler ile takip edilir.
 7471 Beraberindeki diğer patolojiler nedeniyle TACO tanısı koymak zor olabilmektedir. TACO'nun kabul
 7472 edilmiş klinik tanımı bulunmamakta ve bulguları diğer transfüzyon reaksiyonları(TRALI gibi) bulguları
 7473 ile örtüşmektedir(1,16). Örtüşen bulgular varlığında kan basıncı, diüretik tedaviye yanıt, beyaz küre
 7474 sayımı, oskültasyonda üçüncü kalp sesi(S₃)nin duyulması ayırıcı tanıda başvurulabilecek hızlı
 7475 yöntemlerdir(Tablo 1). Yüklenme bulguları belirdiğinde transfüzyon durdurulmalı, gerektiğinde
 7476 diürezis yoluyla intravasküler hacmi azaltma tedavisi(örneğin 40 mg furosemid IV) düzenlenmelidir.
 7477 Hastaya ters trendelenburg(ayaklar aşağıda) pozisyonu verilerek, ihtiyaç halinde oksijen desteği
 7478 sağlanmalıdır. Yüklenmenin ağır olduğu vakalarda, anemi veya hipoksi varlığında bile flebotomi
 7479 yapılmalıdır(1,16).

Tablo 1 TRALI ve TACO'nun Ayırıcı Tanısı

Özellik	TRALI	TACO
Vücut ısı	Ateş(bazen)	Değişmez
Kan basıncı	Hipotansiyon	Hipertansiyon
Solunum bulguları		Akut dispne
Boyun venleri	Değişmez	Dolgun(bazen)
Oskültasyon	Raller	Raller, S ₃ (bazen)
Göğüs radyografisi		Diffüz bilateral infiltratlar
Ejeksiyon fraksiyonu	Normal, azalmış	Azalmış
Pulmoner arter oklüzyon basıncı	≤18 mmHg	>18 mmHg
Pulmoner ödem sıvısı	Eksüda	Transüda
Sıvı dengesi	Pozitif, Negatif	Pozitif
Diüretik tedavisine yanıt	Minimal	Belirgin
Beyaz küre sayısı	Geçici lökopeni	Değişmez

Beyin Natriüretik Peptit

<200 pg/ml

>1200 pg/ml

Lökosit antikorlarıBağışçı lökosit
mevcut(çoğunlukla)

antikorları

Bağışçı lökosit
olabilir/olmayabilir, olması TACO
vakasında bile TRALI'yi düşündürür.

7480

7481 Aktif kanaması olmayan hastalara kan bileşeninin hızlı transfüzyonu bir fayda sağlamamakta
7482 aksine zarar vermektedir. Genel kural olarak infüzyon hızı 2-4 ml/kg/saat'i aşmamalı, dolaşım
7483 yüklenmesi yönünden riskli kabul edilen hastalarda hız daha da düşürülmelidir (~1 ml/kg/saat).
7484 Yenidoğanlarda kanın düşük hızda infüzyonu hematokriti artırmakta ve pulmoner arter basıncını
7485 etkilemeden kardiyak gereksinimi azaltmaktadır(1). Hızlı transfüzyonlar, düşük akciğer kompliansı ve
7486 artmış pulmoner rezistansa neden olmaktadır.

7487 Transfüzyon öncesinde çeşitli nedenlerle hacim yüklenmesi meydana gelmiş hastalarda
7488 profilaktik furosemid eşliğinde yavaş transfüzyon gerçekleştirilebilir. Bir eritrosit konsantrisinin kan
7489 bankası dışında transfüzyon tamamlanana kadar ömrü 4 saat ile sınırlıdır. Yavaş transfüzyona ihtiyacı
7490 olan hastalarda bu sınır aşılabaksa bileşen daha küçük hacimlere ayrılmalıdır. Hacim yüklenmesi için
7491 alınabilecek başka bir önlem olmadığında eritrosit ve trombosit konsantrileri, santrifüjle bir kısım
7492 plazması uzaklaştırılarak da kullanılabilir.

7493

7494 9.7. Non-immün Hemoliz

7495 Eritrositlerin hemolizi, bileşenin saklanması veya transfüzyonu esnasında, ısı değişikliği,
7496 izotonik olmayan sıvılarla temastan kaynaklanan fiziksel veya mekanik travma kaynaklı
7497 olabilmektedir. Bazı tablolar tek belirti, hemoglobini ile seyretmektedir. Şüphelenildiğinde derhal
7498 transfüzyonun durdurulmalı, reaksiyonunun nedeni ve tedavisi için gereken araştırmalar yapılarak
7499 bileşen, kan merkezine geri gönderilmelidir. Ayırıcı tanıda hemolize neden olabilecek immünolojik
7500 nedenler dışlandığında, non-immün hemolitik reaksiyonun muhtemel sebeplerinin araştırılması
7501 gerekmektedir. İdrar çıkışı sağlamak için, intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalı, hiperkalemi gelişimi
7502 takip edilmelidir. Kan bileşenlerinin işlenmesi, depolanması ve transfüzyonu esnasındaki standartlara
7503 uyulması, non-immün hemolitik reaksiyon riskini düşürmektedir.

7504 9.8. Hipotansif Reaksiyonlar

7505 Anjiotensin-converting enzim(ACE) inhibitörü alan hastalarda kullanılacak konsantrenin
7506 (özellikle trombosit) lökositlerinin hastabaşında filtre edilmesi sonucu hipotansiyon
7507 görülebilmektedir. Transfüzyon esnasında kan, negatif yüklü lökosit filtrelerinden geçerken bradikinin
7508 üretilmektedir. Filtre yüzeyi, damar duvarında hasar sonrası ortaya çıkan ve intrensek yolağın
7509 aktiflenmesini sağlayan negatif yüklü subendotelyum gibi davranmaktadır. Faktör XII, negatif yüklü
7510 filtre yüzeyine temas edince aktive olmakta, temas faktörleri için doğal uyaran kabul edilen bu etki ile
7511 oluşan faktör XIIa prekallikreini kallikreine çevirirken, kallikrein de bradikinin oluşturmak için yüksek
7512 moleküler ağırlıklı kininogeni ayırmaktadır.

7513 ACE inhibitörleri bradikininin yıkan kininaz-II enzimini inhibe ettiği için, ACE inhibitörü kullanan
7514 transfüzyon hastalarında bradikininin biyolojik aktivitesi uzamıştır. Kanın infüzyonu esnasında oluşan

7515 bradikinin, alıcıda inhibe olmuş yıkım mekanizması da eklenince uzamış etki ile hipotansif
7516 reaksiyonlara neden olmaktadır.

7517 Depolama esnasında torbadaki bradikinin hızla yıkıldığı için depo öncesinde lökosit azaltılan
7518 kan bileşenlerinin transfüzyonunda hipotansif reaksiyonlar daha seyrek görülmektedir. Negatif yüklü
7519 hastabaşı lökosit filtreleri yanısıra pozitif yüklü filtreler ile de hipotansif reaksiyonlar bildirilmiştir.
7520 Demek ki ACE inhibitörü alan hastalarda başka bir in vivo immünolojik mekanizma da bradikinin
7521 duyarlılığını artırarak hastaları, hipotansif reaksiyonlara yatkın hale getirmektedir.

7522 ACE inhibitörü kullanan hastalarda hipotansif reaksiyonlar, depo öncesi lökositleri azaltılmış
7523 bileşenler kullanarak veya ACE inhibitörü tedavisine geçici süre ara verilerek önlenebilmektedir.

7524 **9.9. Lökosit azaltılmış kan bileşenlerine karşı oküler reaksiyonlar (Kırmızı Göz Sendromu)**

7525 Depo öncesi lökosit azaltılmak için kullanılan özel bir sistemde eritrosit konsantrelerinin
7526 transfüzyonundan sonra bilateral konjuktival eritem meydana geldiği gözlenmiştir. Lökosit filtresi
7527 membranında kullanılan sellüloz asetatı bağlı allerjik reaksiyon olduğu değerlendirilen özel sistemin
7528 kullanımı kesildiğinde tablo diğer filtrelerle tekrarlamamaktadır. Transfüzyonu takiben 24 saat içinde
7529 oluşan konjuktival eritem ortalama 5 günde kendiliğinden düzelmektedir(1).

7530 **9.10. Plastik yumuşatıcı toksisitesi**

7531 Plastik yumuşatıcılar, sert yapıdaki polyvinyl chloride plastiği şekillendirilebilir hale getiren
7532 kimyasallardır. Kan torbaları için kullanılan geleneksel plastik yumuşatıcı dietil-heksil-fitelat(DEHP),
7533 zamanla torbadan kan bileşeni içine süzülür. Kan bileşeninin ısınması da DEHP'nin bileşen içerisine
7534 salınımını artırır. DEHP içeren kanın infüzyonu en çok yağ dokusunda olmak üzere çeşitli dokularda
7535 birikim ile sonuçlanır. Transfüzyon alan bazı hastalarda anti-plasticiser IgE üretimi tanımlanmıştır.
7536 DEHP'nin pediatrik erkek hastalarda anti-androjenik etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(1).

7537

7538 **9.11. Özel transfüzyon uygulamalarında reaksiyonlar**

7539 **9.11.1. Granülosit transfüzyon reaksiyonları**

7540 Bağışçıya steroid ve granülosit koloni stimülan faktör(G-CSF) uygulanarak toplanan
7541 granülositlerden elde edilen konsantrelerin transfüzyonları nötroopenik hastalarda hala tedavi
7542 seçeneği olarak kullanılmaktadır. Granülosit transfüzyonları sonrası en sık FNHTR ile
7543 karşılaşmaktadır. Ağır reaksiyon varlığında tabloya, pulmoner komplikasyonlar(TRALI, dispne, hipoksi
7544 ve pulmoner infiltratlar), hipotansiyon ve hatta kardiyovasküler kollaps eşlik etmektedir. Ayrıca her
7545 granülosit transfüzyonu lökosit alloimmünizasyonu ve sitomegalovirüs infeksiyonu açısından risk
7546 taşımaktadır.

7547 Eş zamanlı amfoterisin B ve granülosit uygulamasının, henüz doğrulanmamasına karşın, ağır
7548 pulmoner reaksiyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Tedbirli davranarak amfoterisin B
7549 uygulamaları ile granülosit konsantresi transfüzyonuna en az 6 saat ara verilmesi önerilmektedir.
7550 Febril, pulmoner ve allerjik reaksiyonların sık görülmesi, ağır seyretmesi nedeniyle granülosit

7551 transfüzyonu yapılacak hastalara öncesinde asetaminofen ve difenhidramin uygulanmaktadır. Ağır
7552 reaksiyonlar gelişen ve granülosit konsantresini başka türlü tolere edemeyecek hastalarda, hayati
7553 enfeksiyonlarla mücadeleyi aksatan immünsüpresif etkisine rağmen hidrokortizon premedikasyona
7554 eklenilmektedir. Granülosit konsantreleri transfüzyonu yavaş gerçekleştirilmelidir(1).

7555

7556 **9.11.2. Otolog transfüzyon reaksiyonları**

7557 Tamamen uyumlu bileşen transfüzyonuna rağmen otolog transfüzyonlarda da reaksiyonlar
7558 gözlenebilmektedir. Allojenik bileşenlerin transfüzyonuna kıyasla az da olsa FNHTR ve allerjik
7559 reaksiyonlar ile karşılaşmaktadır. Otolog transfüzyonlarda meydana gelen reaksiyonların nedeni tam
7560 olarak netleştirilememiştir, ancak reaksiyonların birçoğunda mekanizma allojenik transfüzyondaki ile
7561 aynıdır. Bileşen içindeki lökosit ve trombositler tarafından salınarak, torbada biriken histamin ve
7562 inflamatuvar mediatörler, transfüzyon esnasında pirojenik maddelerin infüzyonuna neden olur. Otolog
7563 lökositler de allojenik lökositler gibi endojen pirojen olabilmektedir.

7564 Kontaminasyon varlığında, otolog bileşenlerin transfüzyonunu takiben de febril ve septik
7565 komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Otolog transfüzyonda, bağışçının sağlıklı olmaması
7566 bakteriyemi riskini artırabilmekte, allojenik transfüzyondaki gibi hacim yüklenmesi ve hipervolemik
7567 reaksiyonlar ile karşılaşılabilir.

7568 **9.12. Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi**

7569 Konjenital veya kazanılmış anemisi olan hastalarda düzenli eritrosit konsantresi
7570 transfüzyonlarına bağlı dokularda demir birikimi kaçınılmaz bir durumdur. Başlangıçta karaciğer ve
7571 monosit-makrofaj(retiküloendotelyal) sisteminde birikmekte olan demir, bu dokular doygunluğa
7572 ulaştığında endokrin bezler ve kalp gibi diğer organlarda da birikmeye başlar. Vücudun biriken aşırı
7573 demiri uzaklaştırmak için etkin bir mekanizması bulunmamaktadır. Tedavi edilmediği takdirde siroz,
7574 kalp hastalıkları, diyabet ve diğer bozukluklar meydana gelirken, ölüm çoğunlukla kalp yetmezliğinden
7575 gerçekleşir.

7576 Kronik eritrosit konsantresi alan hastalarda serum ferritin düzeyi düzenli takip edilmeli ve
7577 demir bağlayıcı tedavi ile birikim kontrol altında tutulmalıdır. Transfüzyon sıklığını azaltmak amacıyla
7578 hipersplenizm gelişmiş hastalarda splenektomi faydalı olabilmektedir.

7579 **9.13. Hava embolisi**

7580 Bu yan etki rutin transfüzyonlarda nadir olarak görülmektedir, ancak intraoperatif eritrosit
7581 geri kazanımı ile ilişkili olarak veya otomatik cihazlar kullanıldığında ya da masif transfüzyonlar
7582 esnasında hızlı infüzyon cihazlarının kullanımı vasıtasıyla ortaya çıkabilmektedir. Dönüş hattında
7583 oluşabilecek havanın takip edilmesi ve infüzyonun engellenmesi en etkin önleyici tedbirdir.

7584 **Kaynaklar**

7585

7586 1. Simon T, Snyder E. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 4th ed. Blackwell Publishing, 2009.
7587 Chapter 53, Febrile, Allergic, Nonimmune Transfusion Reactions; p.826-43.

- 7588 2. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, MacLeod JB, Hillyer CD. Transfusion management of trauma
7589 patients. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1760-8.
- 7590 3. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, Cocanour CS, Ballidin BC,
7591 McKinley BA. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J*
7592 *Trauma*. 2007 Jan;62(1):112-9.
- 7593 4. Zehtabchi S, Nishijima DK. Impact of transfusion of fresh-frozen plasma and packed red blood cells
7594 in a 1:1 ratio on survival of emergency department patients with severe trauma. *Acad Emerg Med*.
7595 2009 May;16(5):371-8.
- 7596 5. Godier A, Ozier Y, Susen S; [1/1 plasma to red blood cell ratio: an evidence-based
7597 practice?]. [Article in French] Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). *Ann Fr Anesth*
7598 *Reanim*. 2011 May;30(5):421-8.
- 7599 6. Ickx B, Walker S, Farman JV. Ionized calcium levels during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*.
7600 1987 Nov;4(6):421-7.
- 7601 7. Uhl L, Maillet S, King S, Kruskall MS. Unexpected citrate toxicity and severe hypocalcemia during
7602 apheresis. *Transfusion*. 1997 Oct;37(10):1063-5.
- 7603 8. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, Leitman SF, Anderlini P,
7604 Haagenson MD, Kurian S, Klein JP, Horowitz MM, Confer DL. Adverse events among 2408 unrelated
7605 donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor
7606 Program.
- 7607 9. Scott D, Rowley, Donaldson G, Lilleby K, William I. Bensinger, Appelbaum FR. Experiences of
7608 donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell
7609 transplantation. *Blood*. 2001 May;vo. 97 no.9 2541-8.
- 7610 10. Bolan CD, Carter CS, Wesley RA, Yau YY, Barrett AJ, Childs RW, Read EJ, Leitman SF. Prospective
7611 evaluation of cell kinetics, yields and donor experiences during a single large-volume apheresis
7612 versus two smaller volume consecutive day collections of allogeneic peripheral blood stem cells.
7613 *British Journal of Haematology*. 2003 March; Volume 120, Issue 5, pages 801–7.
- 7614 11. Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, Zauner C, Ratheiser K, Kranz A. Impairment of citrate
7615 metabolism in acute hepatic failure. *Akutdialyse Klinik für Innere Medizin III, Universitätskliniken*
7616 *Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich. Wiener Klinische Wochenschrift*. 1997; 109(4):123-127.
- 7617 12. Ladenson JH, Miller WV, Sherman LA. Relationship of physical symptoms, ECG, free calcium, and
7618 other blood chemistries in reinfusion with citrated blood. *Transfusion*. 1978 Nov-Dec;18(6):670-9.
- 7619 13. De Silvestro G, Bagatella P, Vicarioto M, Tison T, Marson P. The Italian SIdEM registry for
7620 apheresis: an overview of the 2005 statistics. *The International Journal of Artificial Organs*. 2008,
7621 31(4):354-362.
- 7622 14. Robert Leo Sheridan, Laurel Cook Lhowe The Trauma Handbook of the Massachusetts General
7623 Hospital signs and symptoms of citrate toxicity. pg144.

- 7624 15. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy 2002 Jan; Volume 249;
7625 Issue 1, pp 9-17.
- 7626 16. Kishimoto M. Treatment for the decline of ionized calcium levels during peripheral blood
7627 progenitor cell harvesting. Transfusion. 2002 Oct; Volume 42 Issue 10, pages 1340–7
- 7628 17. Marlow SD. Managing Apheresis Complications During the Hematopoietic Stem Cell Collection.
7629 Methods in Molecular Biology. Volume 904; 2012, pp 93-6.
- 7630 18. Sazama K. Practice Parameter for the Recognition, Management, and Prevention of Adverse
7631 Consequences of Blood Transfusion. Archives of pathology and laboratory medicine. 2000 January;
7632 Volume 124 Issue 1
- 7633 19. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in
7634 the intensive care unit. Am J Health-Syst Pharm. 2005 Aug, Vol 62.
- 7635 20. Pacini D, Kruskall MS. A comparative study of blood warmer performance. Uhl L. Anesthesiology.
7636 1992 Nov;77(5):1022-8.
- 7637 21. Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: current applications and techniques. Transfusion. 1991
7638 Jul-Aug;31(6):558-71.
- 7639 22. Shuttaya B, Polpun B. Thai Journal of Anesthesiology. 2004 Oct- Dec; Vol 30; No 4 pg 140-5.
- 7640

7641

7642

7643

7644

7645

7646

7647

7648

7649

7650

7651

Güncelleme Tarihi: Ocak 2014

7652

Hazırlayan: Prof. Dr. Gülsüm Özet

7653

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

7654

7655

7656

7657

7658

7659

7660

7661

7662

7663

10

MASİF TRANSFÜZYON POLİTİKASI

7664

7665 Kontrol edilemeyen ve masif kanama cerrahi ve anestezi alanında hala en önemli sorunlardan biridir.
7666 18 – 45 yaş arasında en önemli ölüm nedeni travma ve buna bağlı kanamalardır. Etkin kanama
7667 kontrolü ile bu ölümlerin %15 -20' si engellenebilir.

7668 Masif kanama; 24 saat içinde total kan hacmine(TKH) eşit miktarda kan transfüzyonu yapılacak
7669 miktarda kanama,24 saat içinde 10 üniteden fazla eritrosit konsantresi (EK) verilmesi olarak
7670 tanımlanırdı. Ancak masif kanama kararının daha erken verilmesi ve buna uygun transfüzyon
7671 politikası belirlemek gerekir. Nitekim Avusturya-- 6-24 saatte 10 ve üzeri EK, Kanada 6 saatte total
7672 kan hacmi, İsviçre 12 saatte total kan hacmi, Amerika ilk 6 saatte 5 EK üzeri transfüzyon yapılmasını
7673 masif kanama olarak tanımlamaktadır (1).

7674 **Kanama Şiddeti:** Öncelikle kanama şiddeti tespit edilmelidir. Normal bir yetişkin toplam kan hacminin
7675 % 30 una kadar olan kaybı tolere edebilir. Ancak % 40 kayıpta şok , %50 kayıpta laktik asidoz ve ölüm
7676 gelişir.

7677 **Vital Bulgular:** Erişkinde 2000ml izotonik solüsyon, çocukta 20ml/kg Ringer Laktat hızla infüze
7678 edildiğinde eğer vital bulgularda düzelme çok az veya hiç yoksa kan kaybının TKH'nin % 40'ından fazla
7679 olduğu düşünülmelidir(2).

7680 **Hematokrit:** Sadece Hct takibi yaparak kanama şiddeti hakkında karar verilemez(**Kanıt 1B**)
7681 Ekstravasküler sıvının damar içine çekilmesi zaman alır ve ancak saatler sonra Hct düşer. Ayrıca sıvı
7682 replasmanı, EK verilmesi de yanıltıcı sonuçlara yol açar.

7683 **Serum Laktat Düzeyi ve Baz Açığı:** Anaerobik glikoliz sonrası ortaya çıkan laktat oksijen debisi, doku
7684 hipoperfüzyonu ve hemorajik şokun ağırlığının dolaylı göstergesidir. Benzer şekilde kan gazları analizi
7685 ile tespit ettiğimiz baz açığı da hipoperfüzyona bağlı doku asidozunun dolaylı göstergesidir [Hafif (-3
7686 ile -5 mEq/l) , orta (-6 ile -9 mEq/l)ve ağır (>-10 mEq/l)]. İlk 24 saatteki transfüzyon ihtiyacı, organ
7687 yetmezliği ve ölümle ilişkili bulunmuştur. Metabolik sonuçların vital bulgulara eklenmesi ile
7688 kanamanın şiddeti daha iyi anlaşılabilir.

7689 **Koagülasyonun İzlenmesi** Sadece aPTT ve INR yeterli değildir. Fibrinojen ve trombosit sayımı da
7690 izlenmelidir. Ancak bu tetkiklerin geç sonuçlanması, hasta hipotermik iken bu sonuçların 37 derecede
7691 çalışılması ve fibrinoliz fazını göstermemesi nedeni ile yeterli değildir. Tromboelastografi (TEG) ile de
7692 izlenmesi uygundur (3).

7693 Rehberler kanamada kristaloid veya kolloid ile birlikte EK verilmesini, TDP ve trombositlerin ise total
7694 kan hacmi değişimi sonrası ya da koagülasyon ve trombosit sayısının takibi veya mikrovasküler
7695 kanamada verilmesini öneriyordu. Ancak prospektif randomize çalışmalar sonucu olmasa da
7696 gözlemler ve retrospektif çalışmalar daha agresif transfüzyonun (erken dönemde TDP ve Trombosit)
7697 mortaliteyi azalttığını belirtmektedir (4).

7698 **Sıvı Replasmanı:** Geleneksel olarak kanamada sıvı yüklenerek dolaşan hacim yerine konmaya
7699 çalışılırdı. Ancak bu yaklaşımın yara çevresinde hidrostatik basıncı arttırdığı, oluşan pıhtıyı
7700 uzaklaştırdığı ve zaten hipotermik hastada daha da ısı kaybına yol açtığı ve koagülasyon faktörlerinin
7701 dilüsyonuna yol açarak kanamayı arttırdığı gözlenmiştir. Erken ve hızlı sıvı yüklenmesi ile abdominal
7702 kompartman sendromunun arttığı gösterilmiştir.

7703 Alman Travma Veri Tabanı (17 200 hasta) incelendiğinde 2000 ml üzeri sıvı alanda %40, 3000 ml
7704 üzerinde sıvı alanlarda %50 ve 4000ml üzerinde sıvı alanlarda % 70 koagülopati izlenmiştir (5).

7705 Yine travma cerrahları kristaloid/ EK oranı 1.5 üzerine çıktığında çoklu organ yetmezliğinin 2 kat,
7706 ARDS'nin 3 kat, abdominal kompartman sendromunun 4 kat arttığını belirtmişlerdir.

7707 Kanama riskini azaltmak için **hipotansif resüsitasyon** yani sistolik kan basıncı 80 – 100 mmHg olacak
7708 şekilde sıvı replasmanı önerilmektedir(Kanıt: 1C). Ancak beyin ve spinal yaralanmalarda
7709 kontrendikedir. Yine yaşlılarda ve kronik hipertansiflerde sakıncalıdır (6).

7710 Kristaloidler ilk tedavide önerilmektedir(Kanıt: 1B). Hipertonik solüsyonlarda kullanılabilir(Kanıt: 2B).

7711 **Hipotermi:** Hipotermi, asidoz ve koagülopati masif kanamada ölüm üçgenini oluşturmaktadır.
7712 Hipotermi trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyonunu bozarak kanamayı artırır. Zaten
7713 hipotermik olan hastalarda verilen solüsyon ve kan bileşenleri hipotermiyi arttırmaktadır. Bu nedenle
7714 tüm solüsyon ve kan bileşenleri kontrollü ısıtıcılarla verilmelidir (2).

7715 **Eritrositler:** Birinci Dünya savaşında tam kan, serum fizyolojik ve kolloid kullanılmıştır. İkinci Dünya
7716 savaşında albümin ve liyofilize plazma kullanılmış ve hatta erken dönemde eritrositin gerekmediği
7717 kanısı doğmuş ancak bu yanlıştan erken dönülmüştür. Vietnam savaşında ise kristaloid kullanımı
7718 popüler olmuş ve bu yanlış neredeyse 40 yıl sürmüştür.

7719 Eritrosit konsantresi O₂ taşıma kapasitesini arttırmak için kullanılır ve Hb'i 7 -9 g/dl arasında tutacak
7720 şekilde transfüzyon yapılmalıdır (Kanıt: 1C)

7721 Eritrositler trombositlerin aktivasyonu ve trombin oluşumunda rol alır. Bu etki yüzeyde bulunan ve
7722 FIX'u aktive eden elastaza bağlı olabilir. Bazı çalışmalarda ise in vivo ve in vitro (TEG ile) Hct
7723 düşüklüğünün koagülasyon üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

7724 Transfüzyon için eşik Hb değeri 7 ve 10 gr/dl olan hastalar karşılaştırıldığında kısıtlı kan kullanımı daha
7725 güvenli bulunmuştur. Pek çok çalışmada EK transfüzyonunun enfeksiyon, mortalite, akciğer hasarı ve
7726 böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

7727 Standart koşullarda kan grubu, antikor tarama ve çapraz karşılaştırma sonrası kan hazırlanırken acil
7728 koşullarda buna zaman yoktur. ORh (-) EK en uygun seçenektir. Ancak stok sıkıntısı yaşanacağı için
7729 erkeklere ve doğurgan olmayan kadınlara ORh (+) EK verilebilir. Doğurganlık çağındaki kadınlara da
7730 yeterli Rh (-) EK veya trombosit yoksa Rh (+) olanlar kullanılabilir. Böyle bir durumda 72 saat içinde
7731 anti D immünglobülini yapılmalıdır.

7732 Kan çok acil gerektiği için bu bileşenler acil veya ameliyathaneye yakın dolaplarda saklanmalıdır.

7733 Hastanın kan grubu belirlenince hemen grup spesifik kan bileşeni verilmelidir. Masif kanamada
7734 dolaşımda çok az antikor bulunacağı için grup spesifik kan antikor tarama ve çapraz karşılaştırma
7735 yapılmadan verilebilir.

7736 **Taze Donmuş Plazma(TDP):** TDP masif kanamada erken dönemde kullanılmalıdır (Kanıt: 1B) Kan
7737 grubu bilinmeyen hastalar için AB grubu kullanılmalıdır (Rh uygunluğu aranmaz).

7738 10 – 15 ml/kg dozda başlanır ve daha sonraki dozları koagülasyonun takibine ve verilen kan
7739 bileşenlerine göre değişir. Son yıllarda en çok tartışılan konulardan biri TDP/EK oranıdır.

7740 Eski rehberlerde PT ve aPTT normalin 1,5 kat üzerine çıkarsa veya 10 EK'dan sonra TDP önerilirdi.
7741 Ancak hemostaz testlerinin geç ve yanlış sonuç vermesi ve erken dönemde TDP verilmesinin
7742 mortaliteyi azalttığı (özellikle Irak savaşı sonrası ortaya çıkan) iddiası tartışmaları başlatmıştır ve pek
7743 çok merkezde erken TDP transfüzyonu uygulanmaya başlanmıştır (7, 8).

7744 Johanssen ve ark. abdominal aort rüptürü gerçekleşen hastaları iki gruba ayırmışlardır. Çalışma
7745 grubundaki hastalara 5 EK takiben 2 havuzlanmış trombosit konsantresi ve 5 TDP transfüzyonu
7746 uygulamışlardır. Kontrol grubuna ise 2 kan hacmi değişimini takiben trombosit 50 binin altına
7747 düşünce ve/veya INR>1.5 olursa trombosit ve TDP transfüzyonu yapılmıştır. Sonuçta yaşam oranları
7748 karşılaştırıldığında çalışma grubunda %66 bulunan oran kontrol grubunda %44'dür(9).

7749 Ayrıca masif kanamada koagülopati endotel hasarı ve glikokaliks yıkımı ile ilişkilidir. TDP'nin hayvan
7750 modellerinde endotel ve glikokaliks koruyucu özelliği ile geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir. Buna
7751 göre, erken dönemde yüksek oranda TDP verilmesi endoteli koruyarak kapiller kaçıışı ve buna bağlı
7752 organ hasarını azaltabilir. Erken dönemde gelişen koagülopatiden korunmak için TDP hemostaz test
7753 sonuçları beklenmeden verilmelidir (10).

7754 Holcomb ve arkadaşları plazma ve trombositin eritrosite oranını arttırdıklarında travmalı hastalarda
7755 ölüm oranını azalttıklarını belirtmişlerdir (11, 12).

7756 Cotton ve ark. masif transfüzyon protokolüne başladıktan sonra 30 günlük mortalitede azalmanın
7757 %86'dan % 45'e ve 24 saatlik EK kullanımındaki azalmanın ise 19.5 üniteden 13.7 üniteye düştüğünü
7758 göstermişlerdir (13, 14).

7759 Borgman ve ark. kan basıncı, hemoglobin, abdominal sıvı, uzun kemik ve pelvis kırığı, taşikardi, baz
7760 açığı ve cinsiyetten oluşan TASH (trauma-associated severe haemorrhage) skoru oluşturmuşlar ve 15
7761 üzerinde ise yüksek TDP/EK oranının yararlı olduğunu, ancak 15 altında ise yan etkilerin arttığını
7762 göstermişlerdir (15).

7763 TDP transfüzyonu enfeksiyon, alerjik reaksiyon, TRALI gibi komplikasyon riskleri taşımaktadır. Kanıta
7764 dayalı rehber oluşturma amacı ile gerçekleştirilen panel de TDP'nin masif kanamada kullanılması
7765 gerektiği vurgulanmış ancak oranı ile ilgili yorum yapılmamıştır (16).

7766 **Kalsiyum:** Masif transfüzyon sırasında iyonize Ca düzeyi takip edilmelidir (Kanıt: 1C). Eğer iyonize Ca
7767 düzeyi düşük veya EKG bulgusu varsa kalsiyum klorid verilmelidir. Hipokalsemi, kolloide bağlı
7768 hemodilüsyona, masif transfüzyon ile gelişen sitrat intoksikasyonuna bağlı olabilir. Özellikle
7769 hipoperfüzyon, hipotermi ve karaciğer yetmezliğinde ortaya çıkar.

7770 **Trombosit Konsantresi:** Trombositler hemostazın sağlanmasında önemli rol alırlar. Holcomb ve
7771 arkadaşları hem Trombosit/ EK oranı hem de TDP/EK oranı yüksek transfüzyon yapılanlarda yaşam
7772 oranını daha yüksek bulmuşlardır(11, 12).

7773 Trombosit sayısı 50 bin/ μ L altına düşürülmemeli (multiple travma ve beyin travmasında 100
7774 bin/ μ L).Hatta son rehberler eşik değeri 75 bin/ μ L olarak önermektedir.

7775 Antiplatelet ajan alanlarda trombosit sayımına bakılmaksızın trombosit konsantresi verilmelidir.

7776 **Kriyopresipitat ve Fibrinojen:** Fibrin oluşumu koagülasyonun en önemli basamağıdır. Masif kanama
7777 ile ilişkili koagülopatinin önemli bir komponenti hipofibrinojenemidir. Masif kanamada ilk tükenen
7778 faktör fibrinojendir. Postpartum kanamada fibrinojen düzeyi kanama şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.
7779 Fibrinojen düzeyi 1.5 – 2 g/l altında ise veya TEG ile fonksiyonel fibrinojen eksikliği tespit edilirse
7780 fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat önerilir (Kanıt: 1C). Başlangıçta 3-4 gr fibrinojen
7781 konsantresi veya 50mg/kg kriyopresipitat (70 kg'lık yetişkinde 15-20 ünite) önerilir.

7782 Masif kanamada fibrinojen kullanımında takibi TEG ile yapmak uygundur ve 7 mm' lik pıhtı yaklaşık 2
7783 g/L'ye eşdeğerdir (17) .Fibrinojen ve kriyopresipitat kullanımının post travmatik tromboz riskini
7784 arttıracakı düşünülmüş ancak çalışmalarda artmış risk gösterilememiştir (18).

7785 **Taze Tam Kan:** Kan bileşenlerinin kullanıma girmesiyle tam kanın sivil toplumda kullanımı neredeyse
7786 terkedilmiştir. Ancak savaş ortamlarında kan bileşenlerinin özellikle trombosit konsantresinin
7787 bulunmadığı durumlarda tam kan kullanılmaktadır. Irak ve Afganistan'da 2004-2007 yılları arasında
7788 hemorajik şokta tam kan kullanılmış ve 30 günlük mortalitenin azaldığı belirtilmiştir(19).

7789 **Masif Transfüzyon Protokolleri ve Oranlar**

7790 Retrospektif gözlemsel çalışmaları değerlendiren ve yeni yayınlanan bir metaanalizde yüksek TDP/EK
7791 ve Trombosit/EK oranlarının yaşam üzerine olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir (3). Cotton ve ark. 10
7792 EK, 4 TDP ve 2 aferez trombosit konsantresi ile başladıkları Masif Transfüzyon Protokolünün
7793 sonuçlarını eski hastaların sonuçları ile karşılaştırdıklarında bu hastalara operasyon sırasında daha
7794 fazla kan bileşeni verildiğini ancak 30 günlük mortalitenin düşük olduğunu bulmuşlardır(14). Ayrıca bu
7795 grupta pnömoni, pulmoner yetmezlik ve abdominal kompartman sendromunun daha az izlendiğini
7796 tespit etmişlerdir. Yine bu grupta sepsis , septik şok ve multiorgan yetmezliği de daha az izlenmiştir.
7797 Ayrıca operasyon sırasında bu protokol uygulanan hastalarda ilk 24 saatte transfüzyon ihtiyacı daha
7798 az olmuştur ki bu da uygulanan masif transfüzyon protokolünün hemostazi düzelttiğini
7799 desteklemektedir (13, 14). Johansson ve ark. 5 EK, 5 önceden eritilmiş TDP ve 2 havuzlanmış
7800 trombosit konsantresi uygulanan grupta 30 günlük mortaliteyi düşük bulmuşlardır (9). TDP ve
7801 trombosit konsantresini erken dönemde vermenin yararı kabul görmüştür ancak bunların oranları
7802 hala tartışmalıdır. Bu konuda kontrollü prospektif PROMMTT çalışması daha iyi bilgi verecektir (20).

7803 **Farmakolojik Ajanlar**

7804 Kan bileşenlerine bağlı yan etkiler nedeni ile kanamayı durdurmak ve transfüzyon ihtiyacını azaltmak
7805 için yeni arayışlar sürmektedir. Bu amaçla çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

7806

7807 **Antifibrinolitikler:** Antifibrinolitik kullanılarak perioperatif kanamanın azaldığı çeşitli çalışmalarda
7808 gösterilmiştir (21). Kanayan hastalarda antifibrinolitikler düşünülmelidir (Kanıt: 2C). Fibrinoliz takip
7809 edilmeli ve hiperfibrinoliz tespit edilirse antifibrinolitik verilmelidir (Kanıt: 1B). Hiperfibrinoliz
7810 takibinin TEG ile yapılması önerilmektedir.

7811 TRASH2 çalışmasında (20 211 travma hastasını içeren kontrollü randomize çalışmada) tranexamik asit
7812 plasebo ile karşılaştırılmış ve antifibrinolitik alan grupta mortalitenin belirgin olarak azaldığı
7813 gösterilmiştir (22). Bu çalışmada tranexamik asit 1gr 10 dakikada ve daha sonra 1 gr 8 saatte olacak
7814 şekilde infüze edilmiştir.

7815 **Rekombinan Faktör VIIa:**Künt travmada kanama kontrolü ve kan bileşenlerinin kullanılmasına
7816 rağmen kanama durdurulamazsa rFVIIa önerilir (Kanıt: 2C). Birinci basamak tedavi olarak kullanılmaz.
7817 Ancak cerrahi girişim , kan bileşenleri , antifibrinolitiklerin kullanımı ,asidoz , hipotermi ve
7818 hipokalseminin düzeltilmesine rağmen kanama durdurulamazsa kullanılabilir. Rekombinan Faktör
7819 VIIa, kişinin koagülasyon sistemini kullanarak etkili olur.Bu nedenle: Hct %24 , trombosit 50 000 / μ l,
7820 Fibrinojen 1.5 – 2g/l üzerinde ve pH , Ca ,vücut ısı normal olmalıdır.

7821 CONTROL çalışmasında FVIIa kullanımının künt ve penetran yaralanmalarda kan bileşeni kullanımını
7822 azalttığı ancak mortaliteyi değiştirmedeği gösterilmiştir (23).

7823 Rekombinan Faktör VIIa kullanımı arteriyel ve venöz tromboz riski oluşturur. Tromboz öyküsü ,
7824 herediter trombofili , mekanik kapak ,YDP/sepsis , orak hücreli anemili hastalarda , 65 yaş üzeri
7825 kişilerde ve pH 7.1'in altında ise kullanılmamalıdır.

7826 **Protrombin Kompleks Konsantresi:**Vitamin K bağımlı oral antikoagülanların etkisini hızla geri
7827 döndürmek için önerilir (Kanıt : 1B) Carvalho ve ark. masif kanamada Protrombin Kompleks
7828 Konsantresinin hemostazı sağlayabileceğini belirtmişlerdir (24).

7829 **Desmopressin:**Masif kanamada rutin kullanımı önerilmez (Kanıt: 2C).Mikrovasküler kanama, üremi,
7830 kesilemeyen anti-platelet ajan alanlarda kullanılabilir (Kanıt: 2C) (2).

7831 **Faktör XIII :**Faktör XIII, trombositlerin GPIIb/IIIa reseptörlerine bağlanır ve fibrinde çapraz bağlar
7832 oluşturarak pıhtının stabilize olmasını sağlar. Operasyon sırasında açıklanamayan kanamalarda FXIII
7833 eksikliği izlenmiştir (25). Ancak FXIII' ün masif kanamada kullanılabilmesi için henüz çalışmalara
7834 ihtiyaç vardır.

7835 **SONUÇ:** Masif kanamada rehberlerin aksine aşırı kristaloid kullanımından kaçınarak erken dönemde
7836 (hemostaz testlerinin sonuçları beklenmeden) TDP ve trombosit kullanılması önemlidir. Retrospektif
7837 çalışmaların analiz edildiği bir metaanalizde; erken dönemde agresif trombosit ve TDP verilen
7838 hastalarda mortalite oranı kısıtlı verilenlere göre daha az bulunmuştur (26) .Bu veriler ışığında pek
7839 çok merkezde masif transfüzyon protokolleri oluşturulmuştur. Masif transfüzyon protokolü mutlaka
7840 multidisipliner yaklaşımla hazırlanmalı ve acil tıp , yoğun bakım , anestezi , kan bankası , hemşirelik ,
7841 laboratuvarlar , hematoloji ve cerrahi bölümleri bu protokolde yer almalıdır.

7842 Masif kanayan hastaların takibinde, tam kandaki pıhtı geriliminin viskoelastik ölçümü prensibi ile
7843 çalışan Tromboelastogram (TEG) kullanılması ve hemostatik resusitasyonun buna göre yapılması
7844 önerilmektedir .

7845 Masif transfüzyonda: Hb 7g/dl , trombosit 75 000/ μ l, (SSS ve multiple travma için 100 000/ μ l)
7846 değerlerinin üzerinde, INR<1.7 ,laktat 2mmol/l, baz açığı< - 3mmol/l'nin altında tutulmalıdır.
7847 Fibrinojen 1.5-2 g/l , vücut sıcaklığı>36 °C , pH>7.25 ,iyonize Ca >1.15nmol/l olmalıdır. En önemlisi
7848 mikrovasküler kanamanın durdurulmasıdır. Hernekadar henüz prospektif çalışmalar yoksa da
7849 retrospektif veriler ile TDP ve trombosit konsantresi nin erken ve agresif verilmesi kabul görmüştür
7850 ve 1-1-1 oranı kullanılmakla birlikte optimal TDP/EK ve trombosit/EK oranları hala belirlenmemiştir.

7851

7852 **Kaynaklar:**

- 7853 1. Levi M, Fries D, Gombotz H.et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients
7854 receiving massive transfusions.VoxSang. 2011 Aug;101(2):154-74.
- 7855 2. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al.
7856 Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. Crit Care
7857 2010;14:R52
- 7858 3. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in
7859 trauma.Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012 Jul 9;20: 47.
- 7860 4. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in
7861 early mortality and coagulopathyare sustained better in patients with blunt trauma after
7862 institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. J Trauma
7863 2009;66: 1616-24.
- 7864 5. Maegele M, Lefering R, YucelIN,etal.Early coagulopathy in multiple injury: analysis from the
7865 GermanTrauma Registry on 8724 patients. Injury 2007,38:298-304.

- 7866 6. Young PP, Cotton BA, Goodnough LT. Massive transfusion protocols for patients with
7867 substantial hemorrhage. *Transfus Med Rev.* 2011 Oct;25(4):293-303.
- 7868 7. Gonzalez E, Moore F, Holcomb J, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to
7869 patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62: 112–119.
- 7870 8. Sinha R, Roxby D. Transfusion practices in massive haemorrhage in pre-intensive and
7871 intensive care. *VoxSang.* 2011 Oct;101(3):230-6.
- 7872 9. Johansson PI, Stensballe J: Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in
7873 massively bleeding patients: a before and after study. *VoxSang* 2009, 96: 111–118
- 7874 10. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother.*
7875 2012 Apr;39(2):73-84..
- 7876 11. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the
7877 early coagulopathy of trauma. *J Trauma.* 2007;62: 307–310
- 7878 12. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell
7879 ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *AnnSurg.*
7880 2008;248:447–458.
- 7881 13. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, et al: Damage control hematology: the impact of a trauma
7882 exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008, 64: 1177–
7883 1182.
- 7884 14. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive
7885 transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury
7886 complications. *J Trauma.* 2009;66: 41–48.
- 7887 15. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, et al. The effect of FFP: RBC ratio on morbidity and
7888 mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *VoxSang.* 2011
7889 Jul;101(1):44-54.
- 7890 16. Roback JD, Caldwell S, Carson J et al. Evidence-based practice guidelines for plasma
7891 transfusion. *Transfusion.* 2010 Jun;50(6):1227-39.
- 7892 17. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al: Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma
7893 patients by rotation thrombelastography. *J ThrombHaemost* 2007,5:289-295.
- 7894 18. Weinkove R, Rangarajan S: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states.
7895 *Transfus Med* 2008, 18:151-157.
- 7896 19. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB: Warm fresh whole blood is
7897 independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic
7898 injuries. *J Trauma* 2009, 66:S69–S76.

- 7899 20. Rahbar MH, Fox EE, del Junco DJ, Cotton BA et al. Coordination and management of
7900 multicenter clinical studies in trauma: Experience from the Prospective Observational
7901 Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) Study. *Resuscitation*. 2012 Apr;83(4):459-
7902 64.
- 7903 21. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson
7904 D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane*
7905 *Database Syst Rev*. 2011;16
- 7906 22. CRASH-2 Trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, et al: Effects of
7907 tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients
7908 with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010,
7909 376: 23–32.
- 7910 23. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of
7911 recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J*
7912 *Trauma* 2010, 69: 489–500.
- 7913 24. Carvalho MC, Rodrigues AG, Conceicao LM, Galvao ML, Ribeiro LC: Prothrombin complex
7914 concentrate (Octaplex): a Portuguese experience in 1152 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*
7915 2012, 23:222–228.
- 7916 25. Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, et al: Decreased factor XIII availability for thrombin and
7917 early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg*
7918 2004, 99: 1564–1569.
- 7919 26. Johansson PI, Oliveri RS, Ostrowski SR. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in
7920 trauma. *J Emerg Trauma Shock* 2012; 5:120-5



Bu yayın içeriğinin sorumluluğu yalnızca GFA Consulting Group liderliğinde Konsorsiyuma aittir ve hiçbir şekilde Avrupa Birliği'nin görüşlerini temsil etmemektedir.