

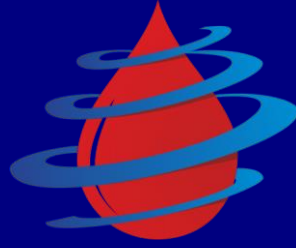


Bu proje Avrupa Birliği ve Türkiye Cumhuriyeti tarafından finanse edilmiştir

Türkiye 2008 Ulusal IPA (Katılım Öncesi Mali Yardım)
Programı

Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi

[TR0802.15-01/001](#)



KANIN UYGUN KLİNİK KULLANIMI REHBERİ



2020 ANKARA

TR0802.15-01/001
Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin
Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi



KANIN UYGUN KLİNİK KULLANIMI
REHBERİ
2020

Bu doküman Avrupa Birliği'nin IPA-I finansal desteği ile "Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi" kapsamında hazırlanmıştır.

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı'na aittir. Genel Müdürlüğün yazılı izni olmadan hiçbir şekilde kitabın tümü veya bir kısmı herhangi bir ortamda yayımlanamaz ve çoğaltılamaz.

İletişim

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı
Bilkent yerleşkesi, Üniversiteler Mah., 06800, Ankara
Tel: +90 312 458 5002
E-posta: shgm.kan hizmetleri@saglik.gov.tr

Editörler

Uzm. Dr. Nigar ERTUĞRUL ÖRÜÇ
Prof. Dr. İdil YENİCESU
Prof. Dr. Türker ÇETİN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	9
KISALTMALAR	20
BÖLÜM 1. HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	27
1.1. ERİTROSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI	27
1.1.1. Eritrosit konsantresi.....	27
1.1.2. Lökositi azaltılmış eritrosit konsantresi (lökodeplesyon).....	28
1.1.3. Yıkanmış eritrosit konsantresi.....	28
1.1.4. Işınlanmış eritrosit konsantresi	28
1.1.5. Dondurulmuş eritrosit konsantresi	29
1.2. TROMBOSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI	29
1.2.1. Hematolojik/onkolojik hastalığı ve kronik/tedaviye dirençli trombositopenisi olan kişilerde trombosit transfüzyon endikasyonları:.....	29
1.2.2. Artmış trombosit yıkımı olan kişilerde trombosit transfüzyonu endikasyonları	30
1.2.3. Akut trombosit yapım bozukluğu olan kişilerde trombosit transfüzyonu endikasyonları	30
1.2.4. Girişimsel işlemlerden önce trombosit profilaksisi.....	30
1.2.5. Trombosit refrakterliği	31
1.2.6. Trombosit transfüzyonunun kontrendike olduğu durumlar.....	31
1.3. TAZE DONMUŞ PLAZMA VE KRİYOPRESİPİTAT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI	31
1.3.1. Taze donmuş plazma	31
1.3.2. Kriyopresipitat.....	32
1.4. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	33
1.4.1. Eritrosit transfüzyonu.....	33
1.4.2. Trombosit transfüzyonu	34
1.4.3. Taze donmuş plazma transfüzyonu	35
1.4.5. Granülosit transfüzyonu.....	35
BÖLÜM 2. KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	39
2.1. GİRİŞ	40

2.2. KANITA DAYALI KILAVUZ ÖNERİLERİ	40
2.2.1. Preoperatif yaklaşımlar.....	40
2.2.2. İntraoperatif kan idaresi için kullanılan ilaçlar	43
2.2.3. Kan korunması için kullanılan kan bileşenleri.....	45
2.2.4. Kan kurtarma girişimleri	52
2.2.5. Minimal invaziv prosedürler.....	54
2.2.6. Perfüzyon girişimleri	55
2.2.7. Topikal hemostatik ajanlar.....	60
2.2.8. Kan kaynaklarının idaresi	64
BÖLÜM 3. ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIMDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI.....	81
3.1. AMAÇ.....	82
3.2. YÖNTEM.....	82
3.3. ANESTEZİ ÖNCESİ KAN TRANSFÜZYONU ODAKLI DEĞERLENDİRME	82
3.3.1. Hemostatik fonksiyon	82
3.3.2. Anemi	88
3.3.3. Pediatrik hastalar.....	91
3.4. İNTRAOPERATİF KAN KULLANIM KILAVUZU	106
3.4.1. Hastaya kan transfüzyonu yapılırken uyulması gereken prensipler nelerdir?	106
3.4.2. İntraoperatif allojenik kan transfüzyonunun azaltılması için uygulanan yöntemler nelerdir?.....	106
3.4.3. İntraoperatif kanama takibinde kullanılan parametreler nelerdir?	108
3.4.4. Kan bileşenlerinin intraoperatif kullanılması ile ilgili genel prensipler nelerdir?	110
3.4.5. Elektif cerrahilerde kan ve kan bileşeni transfüzyonu endikasyonları nelerdir? ...	111
3.4.6. İntraoperatif acil kan kayıplarının tanımlanması nasıl olmalıdır?.....	113
3.4.7. İntraoperatif acil trombosit transfüzyon endikasyonları nelerdir?	115
3.4.8. İntraoperatif acil TDP transfüzyon endikasyonları nelerdir?.....	115
3.5. POSTOPERATİF KAN KULLANIM KILAVUZU.....	122
3.5.1. Postoperatif dönemde transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yapılacaklar:	122
3.5.2. Postoperatif transfüzyon tedavisi:.....	122
3.5.3. Postoperatif kan toplanması nedir, nasıl uygulanır?	124
3.6. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN KULLANIM KILAVUZU	128

3.6.1. Yoğun bakım ünitesinde kan transfüzyonu ve anemiye düzeltmeye yönelik tedaviler.....	128
3.6.2. Özel durumlarda yoğun bakım ünitesinde eritrosit kullanımı	129
3.6.3. Yoğun bakım ünitesinde trombosit kullanımı.....	131
3.6.4. Yoğun bakım ünitesinde taze donmuş plazma kullanımı.....	132
3.6.5. Yoğun bakım ünitesinde kriyopresipitat kullanımı	134
BÖLÜM 4. GEBELİKTE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI.....	138
4.1. KRİTİK NOKTALAR.....	139
4.2. GEBELİKTE GERÇEKLEŞEN HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	139
4.3. GEBELİKTE OBSTETRİK KANAMA.....	140
4.4. POSTPARTUM HEMORAJİDE TEDAVİ.....	140
BÖLÜM 5. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI	145
5.1. YENİDOĞAN DÖNEMİNİN TRANSFÜZYON TIBBİ AÇISINDAN ÖZELLİKLERİ	146
5.2.YENİDOĞANDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI	146
5.3. YENİDOĞANLARDA KAN DEĞİŞİMİ UYGULAMALARI (EXCHANGE TRANSFÜZYON)	149
5.3.1. Endikasyon ve hedef:	149
5.3.2. Kan değişimi için kullanılacak bileşenin özellikleri nelerdir?	149
5.4. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TAZE DONMUŞ PLAZMA TRANSFÜZYONU İLKELERİ	150
5.5. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TROMBOSİT TRANSFÜZYONUNUN İLKELERİ.....	150
5.6. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONUNUN İLKELERİ.....	151
BÖLÜM 6. HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI ..	154
6.1. HOMOZİGOT β TALASEMİ	155
6.1.1. Eritrosit konsantrisi transfüzyonuna başlama kararı:	155
6.1.2. Düzenli transfüzyon kararı alınan β Talasemili çocuklarda, ilk transfüzyondan önce tamamlanmış olması gereken incelemeler.....	156
6.1.3. β Talasemide düzenli transfüzyon programının esasları	156
6.1.4. β Talasemide kronik transfüzyon politikası	156
6.1.5. β Talasemide transfüzyonel demir birikimi.....	158

6.1.6. β Talasemide splenektomi	158
6.1.7. β Talasemide kök hücre nakli.....	160
6.2 ORAK HÜCRELİ (SICKLE CELL) ANEMİ	164
6.2.1. Orak hücreli anemide transfüzyon	164
6.2.2. Orak hücreli anemide kronik kan transfüzyonu komplikasyonları.....	167
BÖLÜM 7. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR. 171	
7.1 GİRİŞ.....	172
7.2 HEMOLİTİK REAKSİYONLAR.....	172
7.2.1. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (Ahtr)	173
7.2.2. Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR)	175
7.3 FEBRİL NONHEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU	176
7.4 TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI (TA-GvHH) 178	
7.5 TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ AKCİĞER HASARI (TRALI)	182
7.6 ALLERJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI.....	186
7.7 TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNMODÜLASYON (TRIM).....	189
7.8 POST TRANSFÜZYON PURPURA.....	191
7.9 ALLOİMMÜNİZASYON.....	193
7.9.1. Eritrosit alloimmünizasyonu	193
7.9.3. HPA alloimmünizasyonu	194
7.10 MİKROKİMERİZM	195
BÖLÜM 8. KAN TRANSFÜZYONUNUN ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI 199	
8.1. KAN YOLUYLA BULAŞAN VİRAL ENFEKSİYONLAR.....	200
8.1.1. Hepatit virüsleri:	202
8.1.2. Retrovirüsler	204
8.1.3. Herpes virüsler.....	206
8.1.4. Parvovirüs B19	207
8.1.5. Batı Nil Virüsü ve diğer Arbovirüsler.....	208
8.1.6. Diğer virüsler.....	209
8.1.7. Prion hastalıkları	209
8.2. KAN YOLUYLA BULAŞAN BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR.....	212
8.2.1. Spiroketler.....	212

8.2.2. Diğer bakteriler:	212
8.2.3. Eritrosit konsantrlerinin bakteriyel kontaminasyonu	213
8.2.4. Trombosit konsantrlerinin bakteriyel kontaminasyonu	213
8.2.5. Transfüzyonla ilişkili bakteriyel sepsis bulguları	213
8.2.6. Kan bileşenlerinin kontaminasyon kaynakları	214
8.2.7. Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler.....	214
8.3. KAN TRANSFÜZYONU YOLUYLA BULAŞAN PARAZİTER HASTALIKLAR.....	217
8.3.1. Sıtma.....	217
8.3.2. Chagas	219
8.3.3. Babesiosis	220
8.3.4. Leishmaniosis	220
8.3.5. Toksoplazmozis.....	221
8.3.6. Helmint enfestasyonları	221
BÖLÜM 9. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ NON-İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR.....	224
9.1. MASİF TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI	225
9.2. SİTRAT TOKSİSİTESİ	225
9.3. ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI	227
9.4. HİPOTERMİ	228
9.5. MİKROAGREGATLARA BAĞLI GELİŞEN REAKSİYONLAR	228
9.6. DOLAŞIM YÜKLENMESİ	229
9.7. NON-İMMÜN HEMOLİZ.....	230
9.8. HİPOTANSİF REAKSİYONLAR.....	230
9.9. LÖKOSİTİ AZALTIKMIŞ KAN BİLEŞENLERİNE KARŞI OKÜLER REAKSİYONLAR (KIRMIZI GÖZ SENDROMU).....	231
9.10. PLASTİK YUMUŞATICI TOKSİSİTESİ	231
9.11. ÖZEL TRANSFÜZYON UYGULAMALARINDA REAKSİYONLAR.....	231
9.11.1. Granülosit transfüzyon reaksiyonları	231
9.11.2. Otolog transfüzyon reaksiyonları	232
9.12. TRANSFÜZYONA BAĞLI DEMİR YÜKLENMESİ.....	232
9.13. HAVA EMBOLİSİ	232

BÖLÜM 10. MASİF TRANSFÜZYON POLİTİKASI.....	235
10.1. GİRİŞ.....	236
10.2. MASİF TRANSFÜZYON PROTOKOLLERİ VE ORANLAR.....	239
10.3. FARMAKOLOJİK AJANLAR.....	239
10.4. SONUÇ.....	240
BÖLÜM 11. OTOLOG BAĞIŞ.....	243
11.1. GİRİŞ.....	244
11.2. OTOLOG TRANSFÜZYON ÇEŞİTLERİ.....	244
11.3. HASTALARIN SEÇİMİ.....	245
11.3.1. Doktorun rolü.....	245
11.3.2. Ret nedenleri şu şekilde sıralanabilir;.....	245
11.4. OTOLOG KAN BİLEŞENLERİNİN ETİKETLENMESİ:.....	246
11.5. OTOLOG KAN BİLEŞENLERİNİN SAKLANMASI VE TAŞINMASI.....	246
11.6. OTOLOG TRANSFÜZYON (PREDEPOZİT) İÇİN DOKTOR İSTEM VE ONAM FORMU.....	247

ÖNSÖZ

Sağlık Bakanlığı olarak toplumumuzun bütün kesimlerine kaliteli, eşit ve kolay erişilebilir sağlık hizmeti sunma temel prensibinden hareketle, kan tedarik sisteminin de bilimsel gelişmeler ve uluslararası standartlara uygun bir şekilde yürütülmesi en önemli önceliklerimiz arasında yer almaktadır. Bu kapsamda karşılıksız, gönüllü ve düzenli kan bağışısı yapan donörlerden güvenli kan tedarik edilmesi esasında, kan ve kan bileşenlerinin hazırlanması, kullanımı ve kalite güvencesinin sağlanması, hastanın ihtiyacı olan kan ve kan bileşenlerine ihtiyaç duyulduğu anda ve yeterli miktarda ulaşılabilmesi temel ilkelerimizdendir.

Ülkemizde, kan tedarik sistemi ile ilgili mevcut düzenlemeler Avrupa Birliği Ortak Pozisyonu “Tüketicinin ve Sağlığının Korunması” başlıklı 28. Faslın kapanış kriterlerinde de yer alan 2002/98/EC sayılı ana direktif kapsamında yapılmış olmakla birlikte, güvenli kan ve kan bileşeni tedariki, klinik kullanımı ve izlenebilirliği başta olmak üzere, teknik alt yapı, personel ve uygulamalara yönelik düzenlemelerin güncellenmesi ve varsa aksayan yönlerin tespiti amacıyla 27 Şubat 2012 ve 26 Şubat 2014 tarihleri arasında Avrupa Birliği destekli “Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi” yürütülmüş ve ülkemizde kan ve kan bileşenleri tedarikinden sorumlu kuruluş olan Türk Kızılayı da söz konusu projenin eş yararlanıcısı olmuştur.

Proje kapsamında kan ve kan bileşenleri ile ilgili hizmet ve ürün standartları, kalite güvencesi, idari ve teknik personele yönelik kapasite geliştirme faaliyetleri ve klinisyenlere yönelik kanın uygun klinik kullanımı eğitimi dâhil pek çok alanda eğitimler düzenlenmiştir. Ayrıca kan hizmet birimleri için Ulusal Standartlar Rehberi, Kalite Yönetim Sistemi Rehberi ve Hemovijilans Rehberi hazırlanmıştır. Mevcut Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi, Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi olarak güncellenmiştir.

İnsandan elde edilen kan ve kan bileşenlerinin gereksiz kullanımının önlenmesi, doğru endikasyonda ve doğru zamanda etkin kullanımının sağlanması amacıyla kan ve kan bileşenlerinin uygun klinik kullanımına yönelik standartların tanımlandığı “Kanın Uygun Klinik Kullanım Rehberi” ise kılavuz niteliğinde klinisyenlere yönelik hazırlanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü

PROJE YARARLANICI KURUMLARI

Prof. Dr. Ahmet TEKİN

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü

Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdür Yardımcısı

Dr. Abdullah ÖZTÜRK

Sağlık Bakanlığı Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanı

Nurettin HAFIZOĞLU

Türk Kızılay Kan Hizmetleri Genel Müdürü

PROJE EKİBİ

Prof. Dr. İrfan ŞENCAN

Proje Genel Yöneticisi

Dr. Murat YAZICI

Proje Kıdemli Program Görevlisi

Uzm. Dr. Nigar ERTUĞRUL ÖRÜÇ

Proje Direktörü

Dt. Tuna İLBARS

Proje Koordinatörü

Dr. Ülkü KODALOĞLU

Proje Koordinasyon Ekibi Üyesi

Dr. Armağan AKSOY

Proje Koordinasyon Ekibi Üyesi

Müh. Sibel ELDEMİR

Türk Kızılay Proje Koordinatörü

Uzm. Dr. Philip Henri CONTE

Teknik Destek Ekibi Takım Lideri

Prof. Dr. İdil YENİCESU

Ulusal Kıdemli Uzman

Prof. Dr. Türker ÇETİN

Ulusal Uzman

Prof. Dr. Maria de Fátima RITA do NASCIMENTO

Uluslararası Kıdemli Uzman

HAZIRLAYANLAR

BÖLÜM 1

Prof. Dr. Ahmet ÖZET

Prof. Dr. Gülsan Türköz SUCAK

Doç. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

BÖLÜM 2

Prof. Dr. Dilek ERER

Doç. Dr. Aslıhan KÜÇÜKER

Prof. Dr. Erol ŞENER

Doç. Dr. Abdullah Kemal TUYGUN

BÖLÜM 3

Prof. Dr. Neslihan ALKIŞ

Uz. Dr. Ahmet Onat BERMENDE

Prof. Dr. Aydın DALGIÇ

Doç. Dr. Reyhan POLAT

Doç. Dr. Melda TÜRKOĞLU

Doç. Dr. Dilek YAZICIOĞLU

Doç. Dr. Çiğdem Yıldırım GÜÇLÜ

BÖLÜM 4

Dr. Serhan Can İŞCAN

Prof. Dr. Anıl ONAN

BÖLÜM 5

Yard. Doç. Dr. İbrahim HİRFANOĞLU

BÖLÜM 6

Prof. Dr. Yeşim AYDINOK

BÖLÜM 7

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Dr. Ömür KAYIKÇI

BÖLÜM 8

Doç. Dr. Aysu DEĞİRMENCİ DÖŞKAYA

Doç. Dr. Servet ULUER BİÇEROĞLU

Uz. Dr. Ajda TURHAN

Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ

BÖLÜM 9

Dr. Ulaş YAKUT

BÖLÜM 10

Prof. Dr. Gülsüm ÖZET

BÖLÜM 11

Prof. Dr. İdil YENİCESU

KATKIDA BULUNANLAR

Prof. Dr. Önder ARSLAN

Prof. Dr. Yeşim AYDINOK

Dr. Hülya BİLGİN

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

Doç. Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

Prof. Dr. Birsen MUTLU

Prof. Dr. Osman ÖZCEBE

Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK

Prof. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU

Doç. Dr. Soner YILMAZ

İLETİŞİM BİLGİLERİ:

Dr. Armağan AKSOY

Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Etimesgut, Ankara
Tel: +90 312 2936200

Prof. Dr. Neslihan ALKIŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Dikimevi, Ankara
Tel: +90 312 5956000

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği, Yenimahalle, Ankara
Tel: +90 312 3360909

Prof. Dr. Önder ARSLAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Dikimevi, Ankara
Tel: +90 312 5956000

Prof. Dr. Yeşim AYDINOK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir
Tel: +90 312 4441343

Uz. Dr. Ahmet Onat BERMENDE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Dikimevi, Ankara
Tel: +90 312 5956000

Dr. Hülya BİLGİN

İstanbul Özel Medipol Mega Hastaneler Kompleksi
Transfüzyon Merkezi, Bağcılar, İstanbul
Tel: +90 212 4607777

Prof. Dr. Türker ÇETİN

Ankara Memorial Hastanesi
Kemik İliği Nakli Merkezi, Çankaya, Ankara
Tel: +90 312 2536666

Prof. Dr. Aydın DALGIÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Balçova, İzmir
Tel: +90 232 4122222

Doç. Dr. Aysu DEĞİRMENCI DÖŞKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Transfüzyon Merkezi, Bornova, İzmir
Tel: +90 312 4441343

Müh. Sibel ELDEMİR

Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Kalite Koordinatörlüğü, Etimesgut, Ankara
Tel: +90 312 2936200

Doç. Dr. Dilek ERER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Uz. Dr. Nigar ERTUĞRUL ÖRÜÇ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Transfüzyon Merkezi, Dışkapı, Ankara
Tel: +90 312 5962000

Doç. Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

Ankara Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Kliniği, Bilkent, Ankara
Tel: +90 312 5526000

Doç. Dr. Mehmet GÜNDÜZ

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bilkent, Ankara
Tel: +90 312 585 1469

Nurettin HAFIZOĞLU

Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Etimesgut, Ankara
Tel: +90 312 2936200

Yard. Doç. Dr. İbrahim HİRFANOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Neonatoloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Dr. Tuna İLBARS

T.C. S.B. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Bilkent, Ankara
Tel:+90 312 4717723

Dr. Serhan Can İŞCAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Doç. Dr. Esra KARAKOÇ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Transfüzyon Merkezi, Altındağ, Ankara
Tel: +90 312 5953000

Uz. Dr. Ömür KAYIKÇI

Memorial Bahçelievler Hastanesi
Hematoloji Kliniği, Şişli İstanbul
Tel: +90 212 3146666

Dr. Ülkü KODALOĞLU TEMUR

T.C. S.B. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Bilkent, Ankara
Tel: +90 312 4717724

Doç. Dr. Aslıhan KÜÇÜKER

Ankara Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bilkent, Ankara
Tel: +90 0312 5526000

Prof. Dr. Birsen MUTLU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
Tel: +90 262 3037575

Prof. Dr. Maria de Fátima Rita do NASCIMENTO

Hemovida, Lda – Francisco Soares
Lizbon, Portekiz
Tel No: +351 91 7265835

Prof. Dr. Anıl ONAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Prof. Dr. Osman ÖZCEBE

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı Sıhhiye, Ankara
Tel: +90 312 3051080

Prof. Dr. Ahmet ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Prof. Dr. Gülsüm ÖZET

Ankara Şehir Hastanesi
Hematoloji Kliniği Bilkent, Ankara
Tel: +90 312 5084000

Prof. Dr. Gülyüz ÖZTÜRK

Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Acıbadem Altunizade Hastanesi,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul
Tel: +90 0216 6494444

Dr. Abdullah ÖZTÜRK

T.C. S.B. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Bilkent, Ankara
Tel: +90 312 458500

Doç. Dr. Reyhan POLAT

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Dışkapı, Ankara
Tel: +90 312 5962000

Uz. Dr. Mehmet Bakır SAYĞAN

Türk Kızılayı Orta Anadolu Bölge Kan Merkezi
Dikimevi, Ankara
Tel: +90 312 3629700

Prof. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Transfüzyon Merkezi, Kozyatağı, İstanbul
Tel: +90 216 5784000

Prof. Dr. Erol ŞENER

Ankara Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Bilkent, Ankara
Tel: +90 0312 2912525

Prof. Dr. İrfan ŞENCAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Dışkapı, Ankara
Tel: +90 312 5962000

Prof. Dr. Ahmet TEKİN

T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bilkent, Ankara
Tel:+90 312 4717702

Uz. Dr. Ajda TURHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Transfüzyon Merkezi, Bornova, İzmir
Tel: +90 312 4441343

Doç. Dr. Abdullah Kemal TUYGUN

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Üsküdar, İstanbul
Tel: +90 216 5424444

Doç. Dr. Melda TÜRKOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK

Medical Park Bahçelievler Hastanesi,
Kemik İliği Nakli Merkezi, Bahçelievler, İstanbul
Tel: +90 212 2271100

Doç. Dr. Servet ULUER BİÇEROĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Transfüzyon Merkezi Bornova, İzmir
Tel: +90 312 4441343

Dr. Ulaş YAKUT

S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı, Etlik, Ankara
Tel: +90 312 3042000

Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Transfüzyon Merkezi, Bornova, İzmir
Tel: +90 312 4441343

Dr. Murat YAZICI

T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Çankaya, Ankara
Tel:+90 312 2183000

Doç. Dr. Dilek YAZICIOĞLU

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Dışkapı, Ankara
Tel: +90 312 5962000

Doç. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Prof. Dr. İdil YENİCESU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Beşevler, Ankara
Tel: +90 312 2025020

Doç. Dr. Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Dikimevi, Ankara
Tel: +90 312 5956000

Doç. Dr. Soner YILMAZ

S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Transfüzyon Merkezi, Etlik, Ankara
Tel: +90 312 3042000

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin-Converting Enzim
ACS	: Akut Koroner Sendrom
ACT	: Aktive Edilmiş Pıhtılaşma Süresi
AHG	: Anti-Human Globulin
AHH	: Akut Hipervolemik Hemodilüsyon
AHTR	: Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALI	: Akut Akciğer Hasarı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
AT	: Antitrombin III
ATG	: Antitimosit Globulin
ATL	: T Hücre Lösemisi
BART	: Antifibrolitikler Kullanılarak Kan Korunumu
BAT	: Bazofil Aktivasyon Testi
BNV	: Batı Nil Virüsü
CCI	: Corrected Count Increment (Düzeltilmiş Artış Sayısı)
CM	: Cross Match
CMV	: Sitomegalovirus
CPD	: Citrate-Phosphate-Dextrose
CPDA-1	: Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenin
CTS	: Amerikan Torasik Cerrahi Derneği
DAT	: Direkt Coombs Testi
DEHP	: Dietil-Heksil-Fitalat
DO₂	: Oksijen Sunumu
EBV	: Epstein-Barr Virus
ECC	: Vücut Dışı Devre (Extracorporeal Circulation- Ekstrakorporeal Dolaşım)
ECMO	: Vücut Dışı Membran Oksijenizasyonu (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EIA	: Enzim Immunassay

EK	: Eritrosit Konsantresi
EPO	: Eritropoetin
EuroSCORE	: Avrupa Kardiyak Operatif Risk Değerlendirme Sistemi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FNHTR	: Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GHTR	: Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GvHH	: Graft Versus Host Hastalığı
Hb	: Hemoglobin
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B Virus
Hct	: Hematokrit
HCV	: Hepatit C Virus
HDV	: Hepatit D Virus
HES	: Hidroksi Etil Starch
HGV	: Hepatit G Virus
HHV8	: Human Herpes Virus 8
HIT	: Heparinle İlişkili Trombositopeni
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HTLV	: Human T-lenfotropik Virus
HTR	: Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Normalize Oran)
IV	: Intra Venöz (Damar içi)
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
iCa	: İyonize Kalsiyum
KABG	: Koroner Arter Bypass Graftı
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KLIA	: Kemilüminesan Immunoassay
KOAH	: Kronik Obsstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
LDH	: Laktat Dehidrojenaz

LMVH	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
MUF	: Modifiye Ultrafiltrasyon
NaKATPaz	: Sodyum-Potasyum-Adenozin-Trifosfataz
NANBH	: Non-A Non-B Hepatitler
NAT	: Nükleik Asit Testleri
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
OPKAB	: Off-Pump Koroner Arter Baypass (Pompasız Operatif Koroner Revaskülarizasyon)
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PAS	: Perodik Asit-Schiff
PCC	: Protrombin Kompleks Konsantresi
PLT	: Platelet (Trombosit)
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
POB	: Predepozit Otolog Bağış
PRP	: Trombositten Zengin Plazma
PTP	: Post Transfüzyon Purpura
PTT	: Protrombin Zamanı
PV-B19	: Parvovirus B19
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
r-FVIIa	: Rekombinant Aktive Faktör VII
SAG-M	: Saline (NaCl)-Adenin-Glucose-Mannitol
SF	: Serum Fizyolojik (NaCl)
SHOT	: Serious Hazards Of Transfusion (İngiliz Hemovijilans Kurumu)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STS	: Göğüs Cerrahları Topluluğu
TACO	: Transfüzyona Bağlı Dolaşım Yüklenmesi
TA-GvHH	: Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı
TA-MC	: Transfüzyonla İlişkili Mikrokimerizm
TXA	: Treneksamik Asit
TASH	: Trauma-Associated Severe Haemorrhage (Travma-İlişkili Şiddetli Kanama)
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TEVAR	: Torasik Endovasküler Aort Replasmanı

TF	: Doku faktörü
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction (Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz)
TKH	: Toplam Kan Hacmi
TRALI	: Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı
TRIM	: Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
TTV	: TT Virus
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VAVD	: Vakum Yardımlı Venöz Drenaj
VET	: Viskoelastik Test
vCJD	: Varyant Creutzfeldt-Jacob Hastalığı
vWF	: von Willebrand Faktör
YDP	: Yaygın Damar içi Pıhtılaşma
ZBUF	: Zero Balanced Ultrafiltration (Sıfır Dengeli Ultrafiltrasyon)

KANIT VE ÖNERİLERİN SINIFLANDIRILMASI (1)

<p>Kanıt Sınıf</p> <p>Öneri Düzey</p>	<p>I</p> <p>Yarar >>> Zarar</p> <p>Tedavi uygulanmalı</p>	<p>IIa</p> <p>Yarar >> Zarar</p> <p>Belirlenmiş konulara odaklanmış ek araştırmalar gerekli</p> <p>Tedaviyi uygulamak mantıklıdır</p>	<p>IIb</p> <p>Yarar ≥ Zarar</p> <p>Genişletilmiş ek çalışmalar gereklidir</p> <p>Tedavi düşünülebilir, ancak faydası IIa'ya kıyasla daha az gösterilebilmiş.</p>	<p>III</p> <p>Zarar ≥ Yarar</p> <p>Tedavi uygulanmamalı</p>
<p>A</p> <p>Analizler birçok hasta grubunda yapılmış, veriler birçok randomize çalışma veya meta analizden geliyor</p>	<p>Öneri, tedavi yararlı, etkilidir</p> <p>Kanıt; birçok randomize çalışma ve meta analizler yeterli</p>	<p>Öneri, tedavi lehine, tedavi yararlı</p> <p>Kanıt; randomize çalışmalar ya da meta analizler çelişkili</p>	<p>Öneri, tedavi etkinliği tam gösterilememiş</p> <p>Kanıt; randomize çalışmalar ya da meta analizler daha çelişkili</p>	<p>Öneri, tedavi yararsız/zararlı olabilir</p> <p>Kanıt; randomize çalışmalar ya da meta analizler desteklemiyor</p>
<p>B</p> <p>Analizler sınırlı hasta gruplarında yapılmış, veriler bir randomize çalışma ya da non randomize çalışmadan geliyor</p>	<p>Öneri, tedavi yararlı, etkilidir</p> <p>Kanıt; destekleyen bir randomize ya da non randomize çalışma</p>	<p>Öneri, tedavi lehine, tedavi yararlı</p> <p>Kanıt; Çelişkili, bir randomize ya da non randomize çalışma</p>	<p>Öneri, tedavi etkinliği tam gösterilememiş</p> <p>Kanıt; daha çelişkili, bir randomize ya da non randomize çalışma</p>	<p>Öneri, tedavi yararsız/zararlı olabilir</p> <p>Kanıt; desteklemeyen bir randomize ya da non randomize çalışma</p>
<p>C</p> <p>Analizler çok sınırlı hasta grubunda yapılmış, veriler uzman görüşü ya da olgu serilerinden geliyor</p>	<p>Öneri, tedavi yararlı, etkilidir</p> <p>Kanıt; destek uzman görüşü ya da olgu serilerinden geliyor</p>	<p>Öneri, tedavi lehine, tedavi yararlı</p> <p>Kanıt; çelişkiler var, uzman görüşü ya da olgu serilerinden geliyor</p>	<p>Öneri tedavi etkinliği tam gösterilememiş</p> <p>Kanıt; çelişkiler fazla, uzman görüşü ya da olgu serilerinden geliyor</p>	<p>Öneri, tedavi yararsız/zararlı olabilir</p> <p>Kanıt; desteklenmiyor, kanıt uzman görüşü ya da olgu serilerinden geliyor</p>

KANIT SINIFLANDIRMA VE ÖNERİ DÜZEYLERİ (1)

	KANIT SINIFI
I	Fayda >>> risk; tedavi önerilir ve endikedir.
IIa	Fayda >> risk; efektif ve faydalı olacağı düşünülen tedaviyi yapmak mantıklıdır.
IIb	Fayda \geq risk; tedavi düşünülebilir ancak faydası daha az gösterilebilmiştir.
III	Risk \geq fayda; tedavi önerilmez, tedavi zarar verebilir.
	ÖNERİ DÜZEYİ
A	Multipl popülasyon, risk değerlendirme çalışmalarından veya meta analizlerden elde edilen yeterli kanıt.
B	Sınırlı popülasyon, risk değerlendirme çalışmalarından, randomize çalışmalardan veya meta analizlerden elde edilmiş destekleyici kanıtlar.
C	Çok sınırlı literatür desteği veya uzman/komite konsensus görüşü.

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery, J Am Coll Cardiol. 2009 Nov; 24;54(22)

BÖLÜM 1

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

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Ahmet ÖZET

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı*

Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK

*Medical Park Bahçelievler Hastanesi
Kemik İliği Nakli Merkezi*

Doç. Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı*

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

1.1. ERİTROSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI

Transfüzyon uygulaması hematolojik ve onkolojik hastalıkların klinik seyrinde önem taşımaktadır. Transfüzyon ilişkili akut komplikasyonların yanısıra, transfüzyon yüküne ikincil olarak gelişen kronik komplikasyonlar ve organ hasarları morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Demir birikimine aday olan bu hastalarda genel bir hedef hemoglobin (Hb) değeri bulunmamakla birlikte, kabul gören yaklaşım transfüzyon eşiğinin düşük tutulması yönündedir (1-6).

1.1.1. Eritrosit konsantresi:

Bir ünite eritrosit konsantresi 280 ± 50 mL'dir, raf ömrü SAG-M kullanılmışsa 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 7-8 gr/dL olarak kabul edilir. Hemoglobin değeri tek başına oksijenizasyonun göstergesi değildir. Hipovolemik durumlarda hematokrit değeri aneminin derecesini doğru yansıtmayabilir. Eritrosit transfüzyon endikasyonları bireysel faktörlere göre değişkenlik gösterir (4-10) (Tablo 1).

Tablo 1: Kanıt Düzeyine göre Eritrosit Transfüzyon Endikasyonları (4)

Hemoglobin Düzeyi	Risk Faktörleri*	Transfüzyon	Kanıt Düzeyi
≤ 6 gr/dL	-	Evet	IC
$> 6-8$ gr/dL	Risk faktörü (-)	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**) (4).

Hematolojik ve onkolojik hastalıklarda eritropoetin (EPO) tedavisinin Hb düzeyi 11-13 gr/dL olacak şekilde düzenlenmesi önerilir. Düşük riskli miyelodisplastik 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 (11-15).

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. Kapsamlı Rh ve alt grup analizi yapılarak transfüzyon için en uygun kan seçilir.

Hemolitik anemilerde hastanın kliniği stabil değilse ve transfüzyon endikasyonu varsa transfüzyondan kaçınılmamalıdır (16).

1.1.2. Lökosit Azaltılmış Eritrosit Konsantresi (Lökodeplesyon):

Günümüzde en sık kullanılan lökodeplesyon yöntemi filtrasyondur (4,5,8).

Endikasyonları:

- Hemolitik olmayan febril transfüzyon reaksiyonlarının önlenmesi gereken durumlarda kullanılır (özellikle çok transfüzyon yapılan hastalarda ve multiparlarda),
- HLA antijenlerine karşı gelişebilecek alloimmünizasyonu engellemek için kullanılır,
- Transfüzyon ilişkili immünmodülasyonu engellemek için kullanılır (özellikle cerrahi sonrasında),
- CMV(-) alıcılarda CMV(-) ürün bulunmadığında kullanılır (4,5,8).

1.1.3. Yıkanmış eritrosit konsantresi:

Birincil amacı plazma proteinlerinin ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Hazırlanan ürün 24 saat içinde kullanılmalıdır (4,5).

Endikasyonları:

- Allerjik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için kullanılır. Steroid ve antihistaminik uygulamasına rağmen ağır ve tekrarlayan reaksiyonlarda kullanımı önerilir.
- IgA eksikliği olan kişilerde anafilaktik reaksiyonların önlenmesi için kullanılır. Bu işlem en az 3 litre serum fizyolojik kullanılarak gerçekleştirilir (4,5).

1.1.4. Işınlanmış Eritrosit Konsantresi:

Eritrositler 25 Gy ile ışınlanmalıdır. Işınlama sonrası raf ömrü 14 gündür (4,5,17).

Endikasyonları:

- Allojenik kök hücre nakli: Hazırlama rejiminden itibaren nakil sonrası 6. aya kadar veya kronik graft versus host hastalığı (GvHH) yokluğunda lenfosit sayısı $>1 \times 10^9/L$ oluncaya kadar,
- Allojenik kök hücre vericileri,
- Otolog kök hücre nakli: Kök hücre toplamasından 7 gün önce başlanarak nakil sonrası 3. aya kadar,
- HLA uygun vericilerden veya birinci derece akrabalarından alınan kan ve kan bileşenleri,
- Hematolojik maligniteler: Akut lösemi, kronik lösemi, miyelodisplastik sendrom
- Hodgkin lenfoma: Tedavinin herhangi bir aşamasında,
- Pürin analogları ile tedavi edilen hastalar: Fludarabin, Kladribin ve Klofarabin tedavisinin herhangi bir aşamasında,
- Antitimosit globulin (ATG), Alemtuzumab gibi ilaçlarla tedavi edilen hastalar
- Konjenital immün yetmezlik durumları,
- İntrauterin transfüzyonlar (4,5,17).

Işınlanması gereken kan bileşenleri: Eritrosit konsantresi, trombosit konsantresi, granülosit konsantresi, tam kan, taze donmuş plazma (4,5,17).

Işınlanması gerekmeyen kan bileşenleri: Taze donmuş plazma, kriyopresipitat, plazma ürünleri, albümin, intravenöz immünglobulin (4,5,17).

1.1.5. Dondurulmuş eritrosit konsantresi

Kriyoprotektif ajan olarak gliserol kullanılır. Eksi 65°C'nin altında 10 yıl saklanabilir. Eritildikten sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (4,5).

Endikasyonları:

- Kan gereksiniminin yoğun olduğu doğal afet gibi olağanüstü hallerde eritrosit dondurma işlemi yapılabilir,
- Nadir bulunan kan grupları için uygulanabilir,
- Planlı cerrahi girişim öncesinde veya çoklu alloantikoru olan hastalarda otolog dondurma işlemi yapılabilir (4,5).

1.2. TROMBOSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI

Trombosit konsantreleri 20–24 °C'de 5 gün süreyle saklanabilir. Random trombosit süspansiyonu 40–70 cc plazma içinde konsantre halindedir. Her bir konsantre içinde en az $5,5 \times 10^{10}$ trombosit bulunmalıdır. Havuz trombosit konsantresi 4–6 random trombosit konsantrasyonundan oluşturulabilir. Aferez trombosit konsantresi yaklaşık 250 cc'dir. Her bir aferez ünitesinde en az 3×10^{11} trombosit bulunması gerekir. Trombosit transfüzyonunda ABO uyumu gözetilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**) (4,18-20).

Trombositopenisi olan hastalarda kanama için risk faktörleri:

- ✓ Enfeksiyon
- ✓ Graft versus host hastalığı
- ✓ Kanama bulgusu
- ✓ Ateş (>38 °C)
- ✓ Lökositoz
- ✓ Koagülasyon bozuklukları
- ✓ Trombosit sayısında hızlı düşüş olması (4,18,19).
- Hematolojik/onkolojik hastalıklarda, trombositopeni ve yukarıdaki risk faktörlerinden en az birinin varlığı durumunda, trombosit sayısı $>20,000/\mu\text{L}$ olacak şekilde profilaktik trombosit verilmesi önerilir (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Akut karaciğer yetmezliğinde trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise veya kanama bulgusu varsa trombosit replasmanı yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Hayatı tehdit eden kanamada trombosit sayısı $<100,000/\mu\text{L}$ ise trombosit transfüzyonu yapılmalıdır (Kanıt düzeyi: IIC) (4,10,18,19).

1.2.1. Hematolojik/onkolojik hastalığı ve kronik/tedaviye dirençli trombositopenisi olan kişilerde trombosit transfüzyon endikasyonları:

- a. Tedavi

- Üçüncü veya dördüncü derece kanama bulgusu varlığında yapılır (**Kanıt düzeyi: IB**).

b. Profilaksi

- Cerrahi girişim öncesi yapılır (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Trombosit sayısı $<5000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit konsantresi verilir (**Kanıt düzeyi: IIB**) (4,8,18-20).

1.2.2. Artmış trombosit yıkımı olan kişilerde trombosit transfüzyonu endikasyonları:

- Ciddi kanaması olan immün trombositopeni olguları (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendromda (HÜS) diğer tüm tedavi seçenekleri uygulanmasına rağmen ciddi kanama olması (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) sendromuna eşlik eden ciddi kanama olması (**Kanıt düzeyi: IIC**) (4,18-20).

1.2.3. Akut trombosit yapım bozukluğu olan kişilerde trombosit transfüzyonu endikasyonları:

- Akut lösemi hastalarında trombosit sayısı $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ise profilaksi ya da aşikâr kanama varlığında tedavi amaçlı (**Kanıt düzeyi: IA**).
- Ağır GvHH, mukozit veya sistit gibi komplikasyonları olmayan kök hücre alıcılarında trombosit sayısı $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ise veya aşikâr kanama varsa (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Ek risk faktörü olmayan solid tümörlerde trombosit sayısı $\leq 10,000/\mu\text{L}$ ise veya aşikâr kanama varsa (**Kanıt düzeyi: IC**) (4,8,10,18-21).

1.2.4. Girişimsel işlemlerden önce trombosit profilaksisi:

- Elektif lomber ponksiyon öncesinde trombosit sayısı $\leq 50,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**). Klopidoğrel ve aspirin gibi kombine antiagregan tedavi alan hastalarda, trombosit sayısına bakılmaksızın, lomber ponksiyon öncesinde profilaktik trombosit konsantresi verilebilir (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Transjuguler karaciğer biyopsisi öncesinde trombosit sayısı $<10,000/\mu\text{L}$ ise profilaktik trombosit konsantresi verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**). Perkütan karaciğer biyopsisinde trombosit sayısının $>50,000/\mu\text{L}$ olması önerilir (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Eklem aspirasyonu öncesinde trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Diş tedavisi öncesinde kanamaya eğilim yaratan bir durum varsa ve trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Endoskopi ve endoskopik biyopsi öncesi trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Bronkoskopi öncesi trombosit sayısı $<20,000/\mu\text{L}$ ve transbronşial biyopsi öncesi trombosit sayısı $<50,000/\mu\text{L}$ ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**),

- Kemik iliği biyopsisi öncesi profilaktik trombosit replasmanı önerilmez (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Santral venöz kateter takılmadan önce trombosit sayısı <20,000/μL ise trombosit profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Girişimsel cerrahi işlemlerden önce eşlik eden ek risk faktörü yoksa trombosit sayısı ≥50,000/μL olacak şekilde trombosit replasmanı yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Minör cerrahi girişimlerden önce trombosit sayısı ≤20,000/μL ise (**Kanıt düzeyi: IIC**), majör cerrahi girişimlerden önce trombosit sayısı <50,000/μL ise (**Kanıt düzeyi: IIC**), majör cerrahi girişimlerden önce trombosit sayısı <100,000/μL ve kanama açısından yüksek risk mevcut ise (göz ve intrakranial operasyonlar vb) (**Kanıt düzeyi: IC**) trombosit profilaksisi yapılmalıdır,
- Spinal anestezide trombosit sayısı <50,000/μL ise (**Kanıt düzeyi: IC**), epidural anestezide <80,000/μL ise trombosit profilaksisi yapılır (**Kanıt düzeyi: IC**) (4,10, 18-21).

1.2.5. Trombosit refrakterliği:

Trombosit refrakterliğinin doğrulanması için transfüzyondan önce ve transfüzyondan 1 ve 20 saat sonra trombosit sayımı yapılır (4,8,22).

CCI (Corrected Count Increment)

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

Trombosit refrakterliğinin doğrulanması için CCI_{1.saat}<7.5 ve CCI_{20.saat}<4.5 olmalıdır (4,8,22).

HLA antikollarının varlığı gösterilmiş kişilere HLA uyumlu aferez trombosit verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IB**) (4,22).

Trombosit refrakterliğinin immün olmayan nedenleri ateş, sepsis, YDPS, splenomegali, GvHH, venooklüziv hastalık, kanama ve ilaçlardır (amfoterisin B, heparin) (Bkz. Transfüzyonun İmmünolojik Komplikasyonları) (4,22).

1.2.6. Trombosit transfüzyonunun kontrendike olduğu durumlar:

Trombotik trombositopenik purpura, heparin ilişkili trombositopeni ve konjenital IgA eksikliği olan hastalarda yaşamı tehdit eden kanama bulgusu yoksa trombosit transfüzyonu kontrendikedir (4,18-20).

1.3. TAZE DONMUŞ PLAZMA VE KRİYOPRESİPİTAT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI

1.3.1. Taze donmuş plazma

Toplam 250 cc'dir. Eritildikten sonra 24 saat süreyle 2-6°C'de saklanabilir. Tedavi dozu 10-20 mL/kg'dır. ABO uyumlu olmalıdır, ancak Rh uyumu aranmaz (4,23,24).

- Akut kan kaybında veya yaygın mikrovasküler kanamaya eşlik eden koagülopati durumunda [protrombin zamanı (PT) <%50, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) >45 sn ve/veya fibrinojen <1g/L] 15-20 ml/kg dozunda plazma infüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon bozukluğu olan kişilerde PT<%50 ise ve majör kanama varsa 20 ml/kg plazma infüzyonu yapılmalıdır. Hedef, kanamanın durdurulması ve PT'nin en az %50 olmasıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve koagülopatisi olan kişilerde (PT<%50 ve/veya fibrinojen <1g/L) eşlik eden ciddi kanama varsa 20 mL/kg plazma infüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Akut TTP'de günlük, 40–60 mL/kg dozda taze donmuş plazma kullanılarak, plazma değişimi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IA**),
- Konjenital ADAMTS13 eksikliğinde TTP relapsını önlemek amacıyla her 1-3 haftada bir plazma infüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**),
- Ağır kalıtsal faktör V eksikliğinde (faktör aktivitesi < %5), cerrahi süresince faktör düzeyi %15–20 olacak şekilde 15-20 mL/kg dozunda plazma infüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**),
- Ağır kalıtsal faktör XI eksikliğinde, cerrahi süresince lokal önlemlere (fibrin yapıştırıcı), desmopresin ve antifibrinolitik ajanlara rağmen kanama kontrolünün sağlanamadığı durumlarda, faktör düzeyi %20 olacak şekilde 20 mL/kg dozunda plazma infüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**) (4,23,24).

Transfüzyon endikasyonları:

- Kazanılmış çoklu koagülasyon faktör eksiklikleri,
- Faktör konsantresi bulunmayan izole kalıtsal faktör eksiklikleri,
- Karaciğer yetmezliği,
- Masif transfüzyon,
- Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu,
- Varfarin etkisinin antagonizasyonu (acil durumlarda ve kanama varlığında),
- Trombotik trombositopenik purpura ve diğer trombotik mikroangiopatiler, diffüz alveolar hemoraji, katastrofik antifosfolipid antikör sendromu,
- Spesifik faktör konsantresi bulunmayan doğal antikoagülan eksiklikleri.

Taze donmuş plazma; immün yetmezlik tedavisinde, yanık ve yaraların iyileşmesinde, volüm genişletici ve beslenme solüsyonu olarak kullanılmamalıdır (4,23,24).

1.3.2. Kriyopresipitat:

Taze donmuş plazmanın 2–6°C'de yavaşça eritildikten sonra yeniden santrifüj edilmesinin ardından üste kalan kısmın uzaklaştırılması sonucu torbada kalan 10–15 ml'lik çökeltidir.

İçerisinde FVIII, fibrinojen, von Willebrand faktör ve FXIII bulunur. Taze donmuş plazmaya benzer şekilde saklanır (24).

Transfüzyon endikasyonları:

- Fibrinojen eksikliği (<1 g/L),
- Masif transfüzyon,
- Trombolitik tedavinin antagonizasyonu,
- Konjenital afibrinojenemi/Hipofibrinojenemi/Disfibrinojenemi,
- Faktör XIII eksikliği,
- Üremik kanamalar, amniyotik sıvı embolisi ve yılan zehirlenmesi de olası endikasyonlardır (24).

1.4. HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

1.4.1. Eritrosit Transfüzyonu

ABO ve Rh uyumlu olmalıdır. Transfüzyon yükü yüksek olan hastalarda (orak hücreli anemi, talasemi, ağır aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom) genişletilmiş antijen taraması önerilir (Kell, Duffy, Kidd, MNS). Böylelikle bu grup hastada alt grup uyumlu kan verilmesi mümkün olabilir (25,26).

Ciddi kardiyak yetmezlik veya semptomatik anemi yoksa Hb için eşik değer 7-8 gr/dl'dir (8,9,25,26).

ABO uyumsuz hematopoetik kök hücre naklinde transfüzyon yaklaşımı

Allojeneik kök hücre nakli olgularının %40-50'sinde ABO uyumsuzluğu mevcuttur. Alıcı-verici arasındaki ABO uyumsuzluğu majör (alıcıda vericinin eritrositlerine karşı antikor bulunur), minör (vericide alıcının eritrositlerine karşı antikor bulunur) ve major/minör şeklinde olabilir. ABO uyumsuzluğunun toplam sağkalım, greft rejeksiyonu ve GvHH üzerine etkisi yoktur. Ancak ABO uyumsuzluğu kök hücre infüzyonu sonrasında ciddi hemolitik reaksiyonlara neden olabilir(25,26).

Majör ABO uyumsuzluğu olan kemik iliği transplantasyonlarında ani hemoliz, çekilen kemik iliği üründe eritrosit depleksiyonu yapılarak önlenir. Bu, 10 ml'den daha az eritrosit içeren periferik kök hücre transplantasyonlarında gereksizdir. Minör ABO uyumsuzluğu olan kemik iliği transplantasyonlarında, vericideki yüksek titreli anti-A veya -B'yi uzaklaştırmak için üründen plazma depleksiyonu yapılabilir (bu, az miktarda plazma içeren periferik kök hücre transplantasyonlarında infüzyondan sonra plazma hızla dilüe olduğundan dolayı gereksizdir)(10).

ABO uyumsuz nakillerdeki transfüzyon yaklaşımı **Tablo 2'de** açıklanmıştır.

Tablo 2. ABO uyumsuz kök hücre nakil alıcılarında transfüzyon yaklaşımı (9,10,25)

	Alıcı	Verici	Eritrosit/Granülosit	Trombosit /Plazma
ABO Majör Uyum- suzluk	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 Uyum- suzluk	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 Ma- jör/Minör Uyumsuzluk	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

Yıkanmış veya düşük izoaglutinin titresine sahip vericilerden temin edilmiş eritrosit konsantresi tercih edilmelidir.

Kök hücre nakli öncesi:

Transfüzyon alıcı kan grubuna göre yapılmalıdır (25,26).

Kök hücre nakli sonrası:

Majör uyumsuzluk: Eritrosit transfüzyonu O ya da alıcının kan grubundan, plazma ve trombosit transfüzyonu vericinin kan grubundan yapılmalıdır (9,10,25,26).

Minör uyumsuzluk: Eritrosit transfüzyonu vericinin kan grubundan, plazma ve trombosit transfüzyonu alıcı kan grubundan yapılmalıdır (9,10,25,26).

Majör/minör uyumsuzluk: Eritrosit transfüzyonu O kan grubundan, plazma ve trombosit transfüzyonu AB kan grubundan, temin edilemezse alıcının kan grubundan yapılmalıdır (9,10,25,26).

Sitomegalovirus enfeksiyon geçişi seronegatif kan bileşeni kullanılarak ya da lökosit depleasyonu yapılarak önlenbilir. Kan bileşenlerinin ışınlanması ile transfüzyon ilişkili GvHH önlenbilir (Bkz. Transfüzyonun İmmünolojik Komplikasyonları) (25,26).

1.4.2. Trombosit transfüzyonu

Trombositler tercihen ABO ve Rh uyumlu olmalıdır. Profilaktik trombosit transfüzyonu için sınır 10.000/ μ L'dir. Ateş, sepsis, splenomegali ve artmış trombosit tüketimi durumunda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik değer 20.000/ μ L'dir. Santral venöz kateter takılması gibi girişimsel işlemler öncesinde trombosit sınırı 50.000/ μ L'dir. Transfüzyon hızı erişkinlerde 60 dakikanın altında olmalıdır. Trombosit refrakterliği mevcutsa önce klinik nedenler dışlanmalıdır, klinik neden bulunamazsa HLA antikorları araştırılmalıdır. HLA alloimmünizasyonu olan kişilerde HLA-uyumlu trombosit transfüzyonu yapılmalıdır (17,25,26).

1.4.3. Taze donmuş plazma transfüzyonu

Mutlak Endikasyonları: Ciddi koagülasyon faktör eksikliğine neden olan karaciğer yetmezliği, ağır YDPS ve trombotik trombositopenik purpura (25,26).

Olası Endikasyonları: Yoğun kan transfüzyonu sonrasında dilüsyonel koagülopatiyi engellemek için kullanılabilir.

1.4.4. Kriyopresipitat

Kanama ve hipofibrinojeneminin (<1 g/L) eşlik ettiği ağır YDPS’de kullanılabilir (25,26).

1.4.5. Granülosit transfüzyonu

Uygun antibakteriyel ve antimikotik tedaviye rağmen en az 48 saattir devam eden dirençli ateş ve ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı < 500/µl) durumunda granülosit transfüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIB**).

Kronik granüloamatöz hastalık gibi kalıtsal granülosit disfonksiyonu olan kişilerde nötrofil sayısı normal olsa dahi hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında granülosit transfüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (4,27).

Uygulama Endikasyonları:

- Granülosit transfüzyonlarının klinik etkinliği kanıtlanmamıştır, bu nedenle klinik çalışma dışında rutin kullanımı önerilmemektedir,
- Kök hücre nakli öncesi ağır fungal veya nadir olarak bakteriyel enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ikincil profilaksi şeklinde uygulanabilir,
- Kök hücre nakli sonrasında tedaviye yanıtız ağır fungal veya nadiren bakteriyel enfeksiyon geçiren hastaların tedavisinde kullanılabilir (4,8,27).

Kullanım uyarıları: Yüksek eritrosit kontaminasyon riski nedeniyle uygunluk testleri yapılmalıdır. Doğurganlık çağındaki RhD negatif kadınlara veya RhD negatif kız çocuklarına RhD pozitif granülosit transfüzyonu yapılmamalıdır. RhD pozitif konsantreler kullanılmak zorunda kalınırsa RhD immünglobulini kullanılarak RhD immünizasyonu engellenmelidir. Alloimmünize hastalarda HLA uyumuna dikkat edilmelidir. Granülositler, transfüzyondan önce uygun dozda iyonize radyasyonla ışınlanmalıdır. CMV seronegatif alıcılar için mümkün olduğunca CMV seronegatif ürünler tercih edilmelidir. Mikroagregat veya lökosit azaltıcı filtrelerle infüzyon kontrendikedir (4,27).

Granülosit Konsantresi Vericilerinde ve Alıcılarında Görülen Yan Etkiler:

Vericide:

Aferez ilişkili yan etkiler:

- Kan alma ile ilgili teknik sorunlar (hematom, tromboz, sinir yaralanması),
- Sitrat toksisitesi,
- Sıvı yüklenmesi ile ilişkili belirtiler (4,27).

Hidroksi Etil Starch(HES) ilişkili yan etkiler:

HES, volüm genişletici özelliği nedeniyle, artmış dolaşım hacmine ikincil olarak periferik ödem ya da baş ağrısına neden olabilir. Birikerek kaşıntı ve allerjik reaksiyona yol açabilir (4,27).

Kortikosteroid ilişkili yan etkiler:

Hipertansiyon, diyabet, katarakt ve peptik ülser izlenebilir (4,27).

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

Kemik ağrısı, dalak rüptürü ve akciğer hasarı oluşabilir. Vericilerde yapılan çalışmalarda, G-CSF uygulamasını takiben beş yıldan kısa süreli izlemlerde akut miyeloid lösemi/ miyelodisplazi benzeri malignite gelişimi gözlenmemiştir (4,27).

Alıcıda:

- Hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (titreme, ateş ve ürtiker),
- HLA ve eritrosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon,
- Sifiliz bulaş riski,
- Latent virüs (CMV, EBV, vb) bulaş riski,
- Viral (hepatit, HIV, vb) bulaş riski,
- Bakteriyel kontaminasyona bağlı sepsis,
- Post-transfüzyon purpura,
- Sık kullanılan hastalarda hidroksi etil nişasta birikimi,
- Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (4,27).

KAYNAKLAR

1. Goodnough LT. Blood Transfusion. *N Eng J Med* 1999;340(6):438–47.
2. Goodnough LT. Indications for Red Cell Transfusion. *Vox Sang* 2002;83(Suppl 1):7–10.
3. 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;42(3):332–8.
4. Cross Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivates. German Medical Association 4th Revised Edition, January 2011.
5. Cushing MM, Ness PM. Principles of Red Cell Transfusion in ‘Hematology Basic Principles and Practice’ by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 112, 1642-52.
6. NCNN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines for Cancer and Chemotherapy Induced Anemia, Version 1.2018.
7. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, Gernsheimer T, Holcomb JB, Kaplan LJ, Katz LM, Peterson N, Ramsey G, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA. Clinical Practice Guidelines from the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016; 316(19):2025-35.
8. Akkök ÇA. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Transfusion Issues. *Int J Clin Trans Med* 2016; 4:29-42.
9. Cohn CS. Transfusion Support Issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Control* 2015; 22(1):52-9.
10. Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee, Handbook of Transfusion Medicine (United Kingdom Blood Services, Fifth Edition, Editor: Norfolk D), Effective Transfusion in Medical Patients / Transfusion in Haemato-Oncology, Chapter 8.
11. Aapro MS, Link H. September 2007 Update on EORTC Guidelines and Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 3: 33–6.
12. 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: 2006 Update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258-70.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. Lechner K, Jäger U. How I Treat Autoimmune Hemolytic Anemias in Adults. *Blood* 2010; 116(11):1831–8.
17. 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.
18. 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.
19. Kaufman RM. Principles of Platelet Transfusion Therapy in ‘Hematology Basic Principles and Practice’ by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 113, 1653-58.
20. The Irish Health Repository (Lenus). Platelet Transfusion in Clinical Practice: Professional Guidance Document, Version 1.0 (Review Date: January 2014).
21. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162(3):205-13.
22. Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The Evaluation and Management of Platelet Refractoriness and Alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000; 14:180–96.
23. Liunbruno 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.
24. Karafin MS, Hillyer CD, Shaz BH. Principles of Plasma Transfusion: Plasma, Cryoprecipitate, Albumin and Immunoglobulins in ‘Hematology Basic Principles and Practice’ by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 116, 1683-94.
25. Rowley SD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation between Red Cell Incompatible Donor-Recipient Pairs. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(4):315–21.
26. Pawson R, Pamphilon D. Transfusion Support in Patients Undergoing HSCT in ‘Haematopoietic Stem Cell Transplantation’ by EBMT, Edition 6, 2012 Revised Edition, Chapter 9, 138-55.
27. Strauss RG. Principles of Neutrophil (Granulocyte) Transfusions in ‘Hematology Basic Principles and Practice’ by Hoffmann R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, Edition 6, 2013, Chapter 115, 1676-82.

BÖLÜM 2

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Dilek ERER

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Aslıhan KÜÇÜKER

*Ankara Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği*

Prof. Dr. Erol ŞENER

*Ankara Şehir Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği*

Doç. Dr. Abdullah Kemal TUYGUN

*Dr. Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği*

2. KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

2.1. GİRİŞ

Kardiyovasküler cerrahi, içerdiği özellikli ameliyatlara ve birçok prosedürde kalp-akciğer **makinesinin kullanımını gerektirmesi nedeniyle kan transfüzyonunun oldukça sık kullanıldığı** bir uzmanlık alanıdır. Kanama ve perioperatif anemi, uygulanan ameliyat tekniklerine ve kullanılan özel cihazlara bağlı olarak yüksek oranda gözlenen bir klinik sonuçtur. Bu hasta grubunda kan ve kan bileşenlerinin kullanımı sıklıkla gerekli olduğu için, kan korunması stratejilerinin kardiyovasküler cerrahi için ayrı bir önemi vardır. Kalp ameliyatları ulusal kan kaynağının yaklaşık %10-15'lik bir kısmını tüketmektedir. Kardiyopulmoner Baypas (KPB) altında (yani pompa ile) açık kalp cerrahisi geçiren hastaların çoğunda, heparinin nötralize edilmesinin ardından yeterli pıhtılaşma sağlanmasıyla transfüzyon ihtiyacı duyulmamaktadır. Yine de KPB kullanılması, "pompasız" yapılan kardiyak prosedürlere kıyasla kan transfüzyonu ihtiyacını arttırmaktadır (1,2). Kalp ameliyatı geçiren hastaların %50'sine kan transfüzyonu yapıldığı bildirilmiştir (3). İkinci kez kalp ameliyatı geçirilmesi (redo prosedürler), aort ameliyatları, ventriküler yardımcı cihazların takılması gibi daha karmaşık ameliyatlara, daha fazla kan transfüzyonu gerektirmektedir (3-4).

Kalp ameliyatları sırasında kan transfüzyonu yapılmasının kısa ve uzun dönemde kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu orta koyan çalışmalar çoğalmaktadır(5,6). Bu nedenle, kalp ameliyatları sırasında kanamayı ve kan transfüzyonunu azaltmak için yapılan tüm girişimler, kalitenin iyileştirilmesinin önemli bir parçasıdır.

2.2. KANITA DAYALI KILAVUZ ÖNERİLERİ

Kalp ameliyatı geçiren hastalar için kan koruma önerileri mevcut kanıtlara dayanılarak aşağıdaki bölümlerde özetlenmiştir.

2.2.1. Preoperatif yaklaşımlar

Trombosit agregasyonunu önleyici ilaçların kullanımı (ikili antiplatelet tedavi)

- Koroner revaskülarizasyon cerrahisi (pompa ile veya pompasız) öncesinde mümkünse trombosit P2Y12 reseptörünü inhibe eden ilaçlar kesilmelidir. İlacın kesilmesi ile operasyon arasındaki zaman aralığı, ilacın farmakodinamiğine bağlı olarak değişmekle birlikte geri döndürülemez. P2Y12 trombosit reseptör inhibitörleri için en az 3 gün olmalıdır (**Kanıt düzeyi: IB**).
- Acil koroner revaskülarizasyon adayları olan ve preoperatif dönemde klopidogrel kesilmesinden sonra bekleyemeyecek hastalarda, klopidogrelle cevap vermeyenleri (yani klopidogrel direnci olanları) ayırt edebilmek amacıyla, hasta başı trombosit adenozin difosfata yanıt verme testi uygulanabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Koroner arter baypas greft (KABG) ameliyatından sonra erken dönemde aspirin tedavisine P2Y12 inhibitörlerinin rutin olarak eklenmesi, reeksplorasyon ve yeniden ameliyat riskini artırabilir. Kılavuzlarda tavsiye edilen ikili antiplatelet tedavisi kriterlerini karşılayan hastalar (örn. akut koroner sendrom sergileyen hastalar veya ilaç salınımlı

koroner stent uygulanan hastalar) dışında, mevcut kanıtlara göre endike değildir (**Kanıt düzeyi: IIB**).

1. Kalp cerrahisi sonrası aşırı kanaması olan ve yoğun transfüzyon gereken hastalarda en az altı adet risk faktörü belirlenmiştir(7):
 - İleri yaş,
 - Düşük eritrosit hacmi (preoperatif anemi veya düşük vücut ağırlığı sebebiyle),
 - Preoperatif antikoagülasyon veya antiplatelet tedavisi,
 - Acil operasyon,
 - Kardiyopulmoner bypass süresinin uzamasının öngörülmesi ve
 - Eşlik eden belirli hastalıklar (örn. konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif pulmoner hastalık).

Preoperatif antikoagülan veya antiplatelet rejimlerinin modifikasyonu ile eritrosit hacminin artırılmasına yönelik yapılacak preoperatif yaklaşımlarla riskler azaltılabilir.

2. P2Y12 trombosit inhibitörleri, akut koroner sendromu olan hastalarda yaygın kullanılmaktadır. Klopidoğrelin KABG ihtiyacı olan hastalarda aşırı operatif kanama ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,9). Kanama riski ikili antiplatelet tedavisinin faydasına gölge düşürür. Ameliyatın, mümkünse, bir süre ertelenmesiyle kanama riskinin azaldığı ortaya konmuştur.
3. Önceki çalışmalar, KABG gereği duyan hastalarda klopidoğrelin kesilmesinden sonra 5 ila 7 günlük bir erteleme tavsiye etmektedir. İki güncel çalışma, kanama riskini azaltmak ve güvenli sonuçlar elde etmek için 3 günlük ertelemenin bir alternatif olabileceğini ileri sürmektedir (10). Bunlara ek olarak çoğu cerrah, ameliyata geçmeden önce tavsiye edilen 5 ila 7 günlük süreyi beklememektedir (11). 5 ila 7 günlük ertelemenin muhtemelen gereksiz olmasına rağmen, mevcut kanıtlar klopidoğrelin bir süre kesilmesini desteklemektedir. Aspirin, akut koroner sendromu (AKS) olan hastalarda iskemik olayların yaklaşık %30 ila %40 azalmasına yol açmaktadır (12). Bunun cerrahlar için anlamı; AKS'li 100 hasta aspirinle tedavi edildiğinde, aspirinsiz tedaviye kıyasla, 10 ila 12 tane daha az iskemik olayın görülmesi anlamını taşır. Başka bir ifadeyle akut olaydan 1 yıl sonra kontrol grubunda iskemik olaylar %22 iken, sadece aspirin tedavisi alanlarda %12'ye düşmesi demektir. Aspirine klopidoğrel eklenmesi, görece riskin %20 azalmasına veya 100 AKS hastasında 2-3 tane daha az iskemik olayın görülmesini sağlar (9). KABG hastalarında preoperatif klopidoğrelle alakalı ek kanama riski KABG hastalarının %70'ini (%30'unda klopidoğrel direnci olduğu varsayılarak) kanama riskine maruz bırakmasına karşın, ameliyattan 1 yıl sonra 100 hastadan en fazla 2-3 tanesine fayda sağlar. Preoperatif ikili antiplatelet tedavi gören bütün KABG hastaları artmış kanama veya kan transfüzyonu sorunu yaşamaz, ancak klopidoğrel eklenmesiyle kanama sebebiyle tekrar ameliyat edilme ve artmış kan transfüzyonu riskinde %50'den fazla artış söz konusudur. Örneğin ikili antiplatelet tedavisi alan hastalarda kanama %40 olmasına karşın sadece aspirin ile tedavi edilen hastalarda %30'dur. Bu da göstermektedir ki, 100 hastadan 10'u ameliyat döneminde kısa bir süre klopidoğrelin kesilmesinden fayda sağlayabilir. Antiplatelet ilaçların kısa süreli-bırakılmasının 1 yıllık trombotik sonuçlar üzerindeki etkisi hakkında hemen hemen hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

AKS hastalarında aspirinin yararı, klopidogrel eklenmesinin yararının kabaca iki katıdır. Klopidogrelin kesilmesi ve aspirinle devam edilmesi, AKS'li cerrahiye giden hastalarda makul bir risk-fayda ilişkisi sağlar (13). Cerrahlara göre klopidogrelin riski KABG hastalarının %70'ini kanama riskine maruz bırakması, buna karşılık 1 yılda 100 hastanın en fazla 2-3 tanesine fayda sağlamasıdır.

4. En az iki yeni P2Y12 inhibitörü daha klinik kullanıma sunulmuştur (14,15). Bu yeni ajanların her ikisi de klopidogrel'den farklı farmakodinamik özelliklere sahiptir. Daha hızlı etki başlangıcına sahiptirler. Ayrıca yarı ömürleri daha kısadır. Her ikisi de trombosit P2Y12 reseptörünün daha yüksek potansiyelli inhibitörleridir. Önemli bir nokta, aynı reseptörleri trombositin ömrü süresince inhibe eden klopidogrel ve prasugrel'in aksine bu yeni ilaçlardan birinin P2Y12 reseptörünün geri döndürülebilir bir inhibitörü olmasıdır. Farklılık sergileyen bu özelliklerin beklenen sonucu, artan kanama pahasına etkinliğin artmasıdır. Büyük kardiyoloji çalışmalarının çoğu, TIMI (Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz) kanamayı bildirirken KABG ile ilişkili kanamayı hesaba katmaz. Bu sebeple çalışmalar, yeni ajanlar kullanıldığında aşırı kanama olmadığını bildirmelerine rağmen yine de KABG ile ilişkili aşırı kanama mevcuttur (15).
5. Aspirinin, KABG'dan sonra ven grefti oklüzyonunu azalttığı bilinmektedir. Teorik olarak, ameliyattan sonra kardiyak olayları azaltmak ve ven grefti patensini iyileştirmek üzere, KABG sonrası aspirin tedavisine klopidogrel veya diğer P2Y12 inhibitörlerinin eklenmesi düşünülebilir. Literatürde bu konuda sistematik bir çalışma bulunmamaktadır (16). Küçük çaplı çalışmalar ise anlamlı yargılarda bulunabilecek yeterlilikte değildir. Herhangi bir sebeple hastanın yeniden opere edilmesi gerekirse operasyondan sonra P2Y12 inhibitörlerinin eklenmiş olması, kanama riski doğurur. Antiplatelet ilaç direncinin KABG sonrasında trombotik olaylara ve greft oklüzyonuna katkıda bulunması söz konusudur. Ancak ilave antiplatelet ajanların keyfi kullanımını güvenilir bir yol değildir.

Anemiye yönelik önlemler:

Kısa süreli eritropoetin kullanımı

- Preoperatif anemisi olan hastalarda; transfüzyonu reddeden ameliyat adaylarında (örn. Yehova Şahidi) veya postoperatif anemi riski yüksek olan hastalarda, eritrosit kitlesini arttırmak amacıyla kalp ameliyatından birkaç gün önce eritropoetin (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: IIB**).
- Kalp ameliyatlarından önce otolog preoperatif kan hazırlanmış olan hastalarda da, eritrosit hacmini eski haline getirmek amacıyla, rekombinant insan eritropoietini düşünülebilir. Fakat bu ajanın kardiyak cerrahi hastalarında kullanımına dair büyük ölçekli çalışmalar olmayıp olası trombotik kardiovasküler olay riskiyle ilişkisi gözönüne alınmalıdır (örn. semptomları stabil olmayan koroner revaskülarizasyon hastaları) (**Kanıt düzeyi: IIA**).

Preoperatif anemi, kardiyak prosedürlerde operatif mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (17).

Bu nedenle ameliyattan bir hafta öncesine kadar sürdürülen EPO tedavisinin demir ile tedavi edilen anemik hastalarda eritrosit kitlesini çoğaltarak istenmeyen sonuçları azaltması mümkün olabilir. Bu tavsiye sınırlı kanıtlara dayanmaktadır (18). Kalp ameliyatı 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, azalmış eritrosit kitlesine sahip seçilmiş hastalarda kan transfüzyonu riski yüksek olduğu için kullanılabilir.

1. Perioperatif EPO tedavisinin güvenilirliği tam olarak anlaşılammış olsa da tromboembolik olay riski, azalan transfüzyonun faydasıyla karşılaştırılarak tartılmalıdır. Eritropoetin preoperatif aneminin iyileştirilmesinde etkili olup ana yan etkisi hipertansiyondur. İstenen hemoglobin yanıtının elde edilebilmesi için EPO ile beraber yeterli demir desteği gerektiğine özellikle dikkat edilmesi gerekir. 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. Hafif anemik hastalarda yapılan pompasız prosedürler de benzer faydalar sağlamaktadır (18).
2. On bir randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analiz, kalp cerrahisi öncesi EPO verilmesinin, allogenik kan transfüzyon ihtiyacında belirgin azalma olduğunu ortaya koymuştur (19). Bu bulgular, yedi randomize çalışmayı içeren daha eski tarihli başka bir meta-analizin sonucunu desteklemiştir (20). Pediatrik kalp cerrahisinde (21,22) ve kalp cerrahisi gereken Yehova şahitlerinde (23) de preoperatif EPO kullanımı önerilmiştir. Kalp cerrahisinde EPO'nun preoperatif on dört gün (24) veya preoperatif dört gün (25) kullanımı ile klinik fayda görüldüğü bildirilmişken, postoperatif kullanımının efektif olmadığı görüşü de bildirilmiştir (26).
3. EPO kullanımı için göz önünde bulundurulması gereken diğer hususlar, endojen EPO üretiminin sınırlı olduğu durumlardır. Örneğin beta-blokerler endojen EPO üretimini baskırlar (27) ve cerrahi anemi beta blokajının kalp koruyucu etkisini azaltır (28). Bunun yanı sıra, KPB ile ilişkili enflamatuvar yanıt tarafından uyarılan sitokinler de EPO üretimini sınırlandırır. Perioperatif renal iskemi EPO üretimini sınırlandırabilir. Benzer şekilde, dikkatli postoperatif yönetim dokuya oksijen iletimini zenginleştirebilir ve endojen EPO üretimini postoperatif anemiye rağmen baskırlar. Belirli hastalarda azalan perioperatif EPO üretimi, azalmış eritrosit hacminin tedavi edilmesine yönelik kısa bir preoperatif EPO kullanımının (ameliyattan birkaç gün önce) lehinedir.

2.2.2 İntraoperatif kan idaresi için kullanılan ilaçlar

Antifibrinolitik özellikleri olan ilaçlar

- Lizin analogları — epsilon-aminokaproik asit (Epsamin) ve traneksamik asit (Transamin) kalp ameliyatları sırasında toplam kan kaybını ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltır ve

kan korunması amacıyla kullanılmaları önerilmektedir (**Kanıt düzeyi: IA**).

- Aprotinin (Trasylol), (yüksek dozda--6 milyon KIÜ veya düşük dozda--1 milyon KIÜ) kan transfüzyonu gereken yetişkin hasta sayısını, toplam kan kaybını ve kalp cerrahi geçiren hastalarda tekrar eksplorasyon oranını azaltmasına rağmen, risklerinin faydalarından fazla olması nedeniyle rutin kan korunması amacıyla kullanımı endike değildir. Yetişkin hastalarda artmış erken dönem ölüm ve renal yetersizlik riskiyle ilişkilidir. Yüksek dozda aprotinin verilmesi yetişkin hastalarda 30. günde ölüm riskinin %49 ila %53; böbrek bozukluğu riskinin %47 artmasıyla ilişkilidir. Bebek ve çocukları içeren daha genç hasta popülasyonunda benzer kontrollü veriler bulunmamaktadır (**Kanıt düzeyi: IIIA**).
- Düşük dozda aprotinin (Trasylol, 1 milyon KIÜ) kan transfüzyonu gereken yetişkin hasta sayısını ve kalp ameliyatı geçiren hastalarda toplam kan kaybını azaltır, ancak riskleri faydalarından ağır basmaktadır ve bu ilaç dozajının, düşük veya orta riskli hastalarda kullanılması önerilmez (**Kanıt düzeyi: IIIB**)

1. Kardiyak cerrahi için antifibrinolitik tedavilerin yaygın şekilde kullanılması, bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliği konusunda endişeleri de doğurmuştur. 2006'da aprotinin artmış nörolojik, kardiyak ve renal morbiditeyle ilişkili olduğunu ortaya koyan Mangano ve ark. nın çalışması sonrası kardiyak cerrahi hastalarında aprotinin risk-fayda oranı tekrar incelenmeye alınmıştır (29,30). BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics- Antifibrinolitikler Kullanılarak Kan Korunması) çalışmasının yayınlanmasından sonra aprotininin üreticisi firma ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'ne hastanelerden ve depolardan bütün Trasylol (aprotinin) stoklarını çıkarmak istediğini bildirdi. BART çalışması, aprotinini lizin analogları olan traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asit ile kıyaslayan ilk büyük ölçekli karşılaştırma çalışmasıdır (31). Aprotinin verilen hastalarda lizin analoglarına kıyasla 30. günde ölüm riskinin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (31). 2009'da Cochrane Collaboration'in, kalp cerrahisinde aprotinin kullanımı üzerine kendi meta-analizinde yaptığı güncelleme de, aprotininde lizin analoglarına göre (traneksamik asite ve epsilon-aminokaproik asit) daha yüksek ölüm oranları olduğunu göstermiştir. Bu güvenlik endişeleri nedeniyle aprotininin riskleri faydalarına ağır basmakta ve düşük-orta riskli kalp ameliyatlarında tavsiye edilmemektedir.
2. ABD'de 2008 yılında aprotinin kullanımının bırakılmasından beri literatürde, aprotinin kullanılabilirliğinden önce ve sonra kanama riskini araştıran karşılaştırmalı çalışmalar izlenmektedir (33-35). Bu çalışmalardan bazıları aprotinin, klinik kullanımdan kalktıktan sonra kan transfüzyonunun arttığını iddia etmektedir. Bazı yeni raporlar ise, anlamlı risk artışı olmaksızın aprotininden kan transfüzyonunu azaltmakta fayda sağlandığını göstermektedir.
3. Aprotinin küçük çocuklarda (36-37) ve postoperatif kanama riski yüksek olan hastalarda yararlı olabilir (38). Aprotinin kalp ameliyatlarındaki kan transfüzyonu ihtiyacını %39 azalttığı bildirilmiştir (34). Bu fayda en çok, yüksek kanama riskine sahip hastalarda görülmektedir (38). Aprotininin kullanılabilirliği, ABD dahil pek çok ülkede sınırlıdır. Bu ilacın kalp ameliyatlarında kullanılması için risk ve fayda profilini belirlemek klinisyen ve hastaya kalmaktadır. Yüksek riskli hastalar ve kan transfüzyonu alternatifi olmayan hastalar aproti-

nin kullanımını bakımından potansiyel adaylar olabilir. Aprotinin halen fibrin yapıştırıcı preparatlarda kullanılmakta ve anaflaktik reaksiyonlara neden olabilmektedir (39). Ayrıca olgu sunumları ve kohort çalışmaları, traneksamik asidin kardiyak prosedürler sırasında enjekte edilmesinin ardından olası bir nöbet riskini göstermiştir (40). 2008'de başlayan ve KABG'de aspirin ve antifibrinolitik tedavilerin fayda ve risklerini araştıran en geniş çaplı araştırma olma özelliği taşıyan ATACAS çalışmasının (Koronar Arter Cerrahisinde Aspirin ve Traneksamik Asit Çalışması) (41), traneksamik asit sonuçları 2017 başında yayınlanmıştır (42). KABG yapılan hastalarda traneksamik asit plaseboya göre daha düşük kanama riskine sahip olup cerrahi sonrası ilk otuz günde artmış ölüm veya trombotik komplikasyon riski taşımaz. Ancak artmış postoperatif nöbet riski ile ilişkili bulunmuştur (42).

2.2.3 Kan korunması için kullanılan kan bileşenleri

Plazma transfüzyonu

- Plazma transfüzyonu, bir veya daha fazla koagülasyon faktörünün yetersizliğinde, ciddi kanaması olan hastalarda daha güvenli spesifik faktör konsantrelerinin olmaması durumunda kullanılabilir (**Kanıt düzeyi: IIB**).
- Acil varfarin nötralizasyonu amacıyla protrombin kompleks konsantresi (PCC) uygulanması tercih edilir ancak PCC'de yeterli düzeyde Faktör VII olmaması halinde plazma transfüzyonu uygulanabilir (**Kanıt düzeyi: IIB**).
- Plazma transfüzyonu, önemli miktarlarda eritrosit ihtiyacı olan kanamalı hastalarda masif transfüzyon algoritmasının bir parçası olarak düşünülebilir (**Kanıt düzeyi: IIA**).
- Kalp cerrahisi sırasında 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 varfarin nötralizasyonu veya artmış INR'nin tedavi edilmesi amacı ile plazma verilmesi endike değildir (**Kanıt düzeyi: IIIA**).

1. Plazma transfüzyonları, eritrosit transfüzyonları ile aynı risk ve komplikasyonlara sahiptir. Kan transfüzyonunun bazı riskleri (örn. transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı) özellikle plazma transfüzyonları ile de bağlantılıdır. İlaveten diğer kan bileşenleri için geçerli olan maliyet ve lojistik sorunların aynısı plazma transfüzyonlarında da mevcuttur. Bu nedenle plazma transfüzyonlarının azaltılması veya plazma transfüzyonundan kaçınılması, kan korunması stratejilerinin hedefleri arasında olmalıdır.

Diğer kan bileşenlerine benzer şekilde kalp cerrahisinde plazma transfüzyonu uygulamaları arasında büyük farklılıklar bulunmakta, çok sayıda merkez mevcut kılavuzların hiçbirini izlememektedir (43,44). Diğer taraftan mevcut kılavuzlar da eski tarihli olup, çoğunlukla sınırlı düşük kalitede kanıtlara dayalıdır ve özel olarak kalp cerrahisine yönelik hazırlanmamıştır (45-47) .

2. Plazma transfüzyonu, bir veya daha fazla koagülasyon faktörünün yetersizliği varsa ve elimizde daha güvenli ürünler yoksa (spesifik faktör konsantreleri gibi) kullanılır. Temel olarak kullanım ciddi kanama veya cerrahi prosedürler ile sınırlıdır (46,47). Plazma trans-

füzyonuna gerekçe oluşturan faktör yetersizlikleri; konjenital, edinilmiş, dilüsyonel ya da tüketim gibi sebeplerle (yaygın intravasküler koagülasyon) oluşabilir, ancak çoğunlukla ciddi kanama varlığında meydana gelir (45-47). KPB sonrasında mikrovasküler kanaması olan hastalarda, plazma transfüzyonu koagülopatiyi sınırlandırabilir (48) .

3. Protrombin kompleks konsantresi (PCC), varfarin nötralizasyonunda tercih edilir. Plazma transfüzyonu, PCC bulunmıyorsa ve/veya ciddi kanama yoksa varfarin nötralizasyonunda düşünülmemelidir (49-51). PCC görece yüksek düzeylerde faktör II, IX ve X, bazı preparatlarda da faktör VII içerir. Plazma ile karşılaştırıldığında PCC, kan grubu dikkate alınmaksızın çok daha küçük hacimlerde uygulanır; allojenik bir kan bileşeni olan plazmanın içerdiği pek çok güvenlik sorununu taşımaz ve daha hızlı işlev görür. Son kanıtlar, PCC'nin koagülopatisi olmayan kanamalı hastalarda kullanılabileceğini göstermektedir ancak bu durumu kalp ameliyatı geçiren kanamalı hastalarda bir endikasyon olarak nitelendirmek için daha fazla kanıt gereklidir (52). Hayatı tehdit eden kanama varlığında varfarinin hızlı nötralizasyonu için PCC'nin, TDP'den üstün olduğu ve trombotik yan etki riskinin düşük olduğu bildirilmişse de, warfarin nötralizasyonunda PCC kullanımının optimizasyonu için kanıta dayalı tedavi kılavuzlarına ihtiyaç vardır (53).
4. KPB uygulanan hastaların yaklaşık beşte biri heparine yeterli yanıt göstermemektedir; bu durum '**heparin direnci**' olarak bilinir. Heparin direncini tedavi etmek amacıyla taze donmuş plazma (TDP) kullanılabilir, ancak antitrombin konsantresi, enfeksiyon bulaşı ve diğer komplikasyonların oranı daha düşük olduğu için tercih edilmelidir, ayrıca antitrombin konsantresi aşırı volüm yüklenmesine yol açmaz (54) .
5. Plazma, sıklıkla masif transfüzyon protokollerinde yer alır. Bazı çalışmalar yüksek TDP: Eritrosit oranlarıyla daha iyi sonuçlar alındığına işaret etse de bu noktada prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (55,56). Plazmanın; hacim genişletme, plazma değişimi (trombotik trombositopenik purpura istisnadır) veya kanama yokken koagülopatinin düzeltilmesi amacıyla kullanılması yararlı değildir (46). Hemostatik resüsitasyon klinik yararını inceleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (55).
6. Mevcut kanıtlar, plazma transfüzyonunun yukarıda sayılan endikasyonlar yokken kan korunması stratejilerinin bir parçası olarak profilaktik kullanımını desteklememektedir. Kalp ameliyatı geçiren toplam 363 hastayı içeren altı klinik çalışmanın sistematik bir derlemesi, plazmanın profilaktik kullanımının, perioperatif kan kaybını etkilediğine dair kanıt bulunamadığını bildirmiştir (57). Bu analize dahil edilen çalışmalarda ciddi heterojenitenin sözkonusu olması önemlidir. Çalışmalardaki kontrollerde ve denek gruplarında kullanılan plazma türlerindeki farklılıklar (allojenik TDP'ye karşılık otolog plazma) bahsedilen heterojenitenin sebebidir. Bir başka çalışmada, kardiyovasküler prosedürlerde (pediatrik ameliyatlar dahil) TDP kullanımına dair yedi tane randomize çalışma incelenmiştir ve TDP kullanımı ile cerrahi kan kaybının azaltılması arasında bir ilişki bulunamamıştır (58). Kardiyak ameliyatlarda TDP kullanımını inceleyen çalışmalar, vaka sayılarının küçük olması ve bazı yöntemsel soru işaretleri nedeniyle henüz yeterli değildir. Kasper ve ark. elektif primer KABG geçiren 60 hastayı, KPB sonrasında otolog TDP veya %6 hidroksietil nişasta 450/0,7 almak üzere rastgele ayırmış ve postoperatif ve total perioperatif eritrosit transfüz-

yonu gereksinimlerinin bu iki grup arasında farklılık göstermediğini bildirmiştir (59). Bir başka çalışmada, Wilhelmi ve meslektaşları, intraoperatif dönemde 4 ünite TDP alan elektif KABG cerrahisi geçiren 60 hastayı, TDP almayan 60 hastayla karşılaştırarak kardiyak cerrahide rutin intraoperatif TDP'den kaçınılmasının postoperatif kan kaybının artmasına yol açmadığını ve postoperatif TDP gereksinimlerini arttırmadığını göstermişlerdir (60).

Sonuç olarak, TDP çalışmalarında sınırlamalar olmakla birlikte sonuçları birbiriyle uyumludur. Bulunan kanıtlar, plazmanın rutin kardiyak cerrahilerde profilaktik kullanımının azalmış kan kaybı veya daha az transfüzyon gereksinimi ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır ve bu uygulama tavsiye edilmemektedir.

Lökositten arındırma

- Allojenik kan transfüzyonu gerekli olduğunda, varsa lökositten arındırılmış bağışçı kanı kullanmak uygundur. Kan bileşenlerinin lökositten arındırılmasının, kalp ameliyatları uygulanan hastalarda daha faydalı olduğu söylenebilir (**Kanıt düzeyi: IIB**).
- Günümüzde KPB devrelerine lökosit miktarını azaltma amaçlı yerleştirilen lökosit filtreleri, perioperatif kan korunması için uygun değildir ve KPB sırasında lökositleri aktive ederek zararlı olabilir (**Kanıt düzeyi: IIB**).

1. Kan naklinin istenmeyen etkileri, eritrositle birlikte verilen lökositlerin, proenflamatuar ve immün-modülatör etkiler içermesine bağlıdır. Ayrıca lökositler enfeksiyöz ajanları barındırabilir (örn. sitomegalovirüs). Bu nedenle, nakledilen eritrositlerden lökositlerin uzaklaştırılması (lökositten arındırma veya lökosit azaltma), hastalık bulaşması ve tehlikeli immün-modülasyon riskini azaltabilir. Esasen lökositler ile kontamine olmuş eritrositlerin transfüzyonu ile varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığından sorumlu prionların bulaştırılması korkusu Birleşik Krallık'ta lökositin azaltılması protokollerinin oluşturulmasına yol açmıştır. Fakat daha sonra yapılan çalışmalar eritrositler, trombositler ve plazmanın da prion içerebileceğini göstermiştir (61).

Yine de Kanada'da ve çoğu Avrupa ülkesinde bağışlanan kanlarda saklama öncesi, genel lökositten arındırma işlemi gerçekleştirilir. ABD'de nakledilen allojenik kan bileşenlerinin büyük kısmı lökositten arındırılmıştır, ancak bölgesel farklılıklar bulunur. Yaygın kullanımına ve bununla ilişkili maliyetlere karşın, saklamadan önce lökositten arındırma işleminin etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar mevcuttur. Enfeksiyöz komplikasyonların ve insan lökosit antijenine karşı alloimmünizasyonun azaltılması, lökositten arındırma işleminin en bilinen faydaları olmakla beraber, yayınlanan çalışmalarda çelişkili sonuçlar yer almaktadır (62,63). Bazı randomize çalışmalar, kalp ameliyatı geçiren hastalarda saklamadan önce lökositten arındırma işlemi uygulanan allojenik kan bileşenlerinin transfüzyonunun, standart lökositli uzaklaştırılmış kan bileşeni transfüzyonuna göre daha düşük mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (63,64). Bununla birlikte lökositten arındırma işlemi yapılmış eritrosit transfüzyonuyla ilişkili mortalitedeki azalmanın; kardiyak ameliyat geçirenlerde, kardiyak olmayan ameliyat geçirenlere kıyasla daha belirgin olduğu ileri sürülmektedir (63). Lökositten arındırma işlemi yapılmış kan transfüzyonu yapılan hastalarda transfüzyon sonrası purpura ve transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı insidansının daha düşük

olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak, lökositten arındırma işlemi yüksek riskli popülasyonlarda transfüzyonla ilişkili graft versus host hastalığı riskini azaltmada yeterli değildir ve başka yöntemler (örn. ışınlama) gerekmektedir (65). Lökositten arındırma işleminin daha fazla tartışılan faydaları arasında; febril reaksiyon insidansının azalması, akciğer hasarında çoklu organ yetmezliğinin asgari düzeyde tutulması ve hastanede kalma süresinin kısılması vardır (66-70). Prosedürün güvenliği ve sonuçları iyileştirmesi olasılığı göz önünde bulundurulduğunda, günümüzde giderek artan lökositten arındırılmış bağışçı kanı kullanma eğilimi haklı görünmektedir. Genel lökositten arındırma işleminin maliyet etkinliği hakkındaki endişelerse devam etmektedir (71). Lökositten arındırılmış kan kullanımının özel hasta gruplarında, bilhassa da dört veya daha fazla transfüzyon yapılan hastalara faydalı olması kuvvetle muhtemeldir (72). Lökositten arındırılmış allojenik kanın kanamalı hastalarda transfüzyon gereksinimlerini azalttığına dair kanıt yoktur. Lökosit filtrelerinin bir diğer kullanım alanı KPB sırasında vücut dışı devredir. KPB esnasında lökositler, aktif hale gelir ve lökositlerin aktifleşmesi ile postoperatif komplikasyonların bazıları arasında ilişki bulunmaktadır. Lökositler iskemi-reperfüzyon hasarında büyük rol oynar. Bu sebeple KPB'nın çeşitli safhalarında kandan lökositlerin uzaklaştırılması inflamatuvar yanıtı azaltıp organ işlevini iyileştirebilir. Ancak KPB esnasında set içinde lökositten arındırma işlemi lökositleri daha da fazla aktive edebilir ve filtreler aracılığıyla lökositleri uzaklaştırmanın etkinliği açık değildir. Mevcut kanıtlar baz alındığında KPB esnasında lökosit azaltılmasının somut klinik fayda sağlamadığı görülmüştür (7). 1993'ten 2005'e kadar yayınlanmış küçük ölçekli, heterojen çalışmaları birleştiren iki güncel meta-analizde, KPB esnasında lökosit azaltılmasının göğüs tüpü drenajı süresini veya toplam eritrosit transfüzyonu sayısını azaltmadığı yargısında bulunmaktadır. Lökosit azaltılmasının KPB'a giren hastalarda perioperatif kan kaybını ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltmadığı bildirilmiştir (73). KPB esnasında set içinde lökositten arındırma işleminin belirli hasta gruplarında [örn. sol ventriküler hipertrofisi, düşük ejeksiyon fraksiyonu (<%40), uzun süreli iskemi (kros klemp süresi >120 dk veya kalp nakli), kronik obstrüktif solunum yolu hastalığı olanlar (FEV1<%75), pediatrik kalp cerrahisi ve acil KABG prosedürlere ihtiyacı olan kardiyojenik şoktaki hastalar] faydalı olabileceğini öne süren sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır (74). KABG hastalarıyla yürütülen bir başka çalışma, polimer kaplamalı devrelerle birlikte lökosit filtrasyonu kullanılmasının yüksek riskli hastalarda daha düşük atriyal fibrilasyon insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (75). Aksine, KABG geçiren yüksek riskli hastalarda lökosit azaltılması hakkında bir başka çalışma, lökosit filtrelerinin kullanılmasının nötrofillerin daha belirgin biçimde aktive olmasına yol açtığını göstermiş ve klinik fayda sağlamadığını bildirmiştir (76).

2. Ticari olarak satışa sunulan lökosit filtrelerinde iyileşmeler olsa da, en son çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişki içermeye devam etmekte; rutin olarak kalp ameliyatlarında lökosit filtrelerinin kullanımını önerebilmek için yüksek kalitede sağlam kanıtlar bulunmamaktadır (73). Belirli popülasyonların bir dereceye kadar bu cihazlardan fayda sağlaması mümkün görünse de daha fazla araştırma gereklidir. Yeterli çalışma yapılanaya kadar, açık fayda olmaması ve tehlike olasılığı sebebiyle, KPB devresine bağlanan lökosit filtreleri

uygun değildir.

Otolog trombosit aferez konsantreleri

Yeterli bir trombosit ürünü güvenilir biçimde elde edilebiliyorsa, yüksek riskli hastalarda kan koruma stratejilerine yardımcı olması amacıyla intraoperatif kullanılması akıllıcadır (**Kamıt düzeyi: IIA**).

1. Trombositaferez önce hızlı ardından yavaş bir santrifüj hızıyla uygulandığında tam kandan konsantre otolog trombosit ürününün seçilerek ayrılmasına olanak veren bir devamlı santrifüj tekniğidir. Santrifüj süreci boyunca elde edilen eritrositler ve trombositlerden fakir plazma hastaya hemen geri verilir. Konsantre **trombositten zengin plazma (PRP)** ise saklanarak KPB tamamlandıktan sonra hastaya geri verilir. Trombosit işlev bozukluğu KPB'ya bağlı oluşan kanamaya katkı sağladığından, bahsedilen trombositleri dolaşımdan uzaklaştırma ve KPB'dan "esirgeme" stratejisi, teorik olarak KPB sonunda hemostaz için daha işlevsel trombositler sağlama avantajına sahiptir. Yüksek hızlarda santrifüj sadece trombositten fakir bir plazma ürünü üretirken hızlı bir santrifüjü takip eden yavaş santrifüj trombosit fraksiyonunun çoğunu ayırır ve PRP üretir (77).
2. KPB kullanılan kardiyak prosedürler sırasında trombositten zengin plazmanın etkinliği birçok çalışma ile araştırılmıştır (77-84). Bu kontrollü çalışmaların çoğu prospektif ve randomizedir. Hemostaz ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar, "hiçbir etki" olmamasından (78-80) kanama ve transfüzyon gereksinimlerini azaltmada anlamlı bir etkiye kadar çeşitlilik göstermektedir (81-84). Aferez prosedüründen yeterli miktarda trombosit ürünü elde edilmesi, kan korunmasının önemli 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 belirtilmiştir.
3. Trombosit konsantrelerinin profilaktik transfüzyonunun kalp ameliyatından sonra hemostazı iyileştirmeme olasılığı, PRP'nin preoperatif olarak toplanıp yeniden nakledilmesinin etkinlikten uzak olabileceği endişesini doğurmaktadır. Taze tam kanın preoperatif toplanmasının yararlı bir trombosit-koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (85). Ancak çoğu kardiyak cerrahi hastasında yeterli sayıda trombosit ayırabilmek için gerekli taze kanın hacmi, yanına yaklaşılacak ölçüde yüksektir.
4. PRP toplama prosedürü zaman alıcıdır. Teknik hatalar ve trombosit konsantresinin kontamine veya ziyan olması olasıdır ki, bu da prosedürün maliyet ve riskini arttırır (86). Toplama sürecinde ve sitrat içeren ürünün yeniden verilmesi sırasında hemodinamik instabilite oluştuğuna dair bildirimler yapılmıştır, ancak bu tekniğin kullanıldığı çalışmaların çoğunda hiçbir hata veya aksilik bildirilmemiştir. PRP toplama işleminin operatöre bağlı olduğu dikkate alındığında; büyük miktarda trombosit ayrıştırılmışsa kardiyak prosedürler için kan koruma stratejilerinin bir tamamlayıcısı olarak kullanılması düşünülebilir.

Rekombinant aktive faktör VII

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

Bu kullanımı destekleyen büyük, randomize çalışma verisi bulunmamasına rağmen rekombinant 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 (87). Literatürde görülen çok sayıda olgu sunumu, meta-analiz ve gözlemsel çalışmalardan kesin ifade edilmiş bir ortak görüş çıkartmak mümkün olmasa da kalp cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bazı çalışmalar kanama ve kan transfüzyonunu azalttığını ortaya koymuştur (88,89). Rekombinant aktive faktör VII'nin bazı hastalarda kanama ve transfüzyonu azalttığıyla ilgili şüphe vardır. Diğer taraftan hangi hastaların Rekombinant aktive faktör VIIa için uygun adaylar oldukları açık değildir ve yine bu ajanın ne uygun dozu ne de trombotik riskleri bütünüyle aydınlatılmıştır.

Antitrombin III

Kardiyopulmoner baypastan hemen önce antitrombine (AT) bağlı heparin direnci olan hastalarda plazma transfüzyonunun azaltılması amacıyla antitrombin III konsantrisi verilmesi endikedir (**Kanıt düzeyi: IA**).

1. Perioperatif trombotik komplikasyonları önlemek amacıyla kalıtımsal AT eksikliği olan hastalarda plazma kökenli veya rekombinant antitrombin III konsantrilerinin kullanılması onaylanmıştır. Bu ajanlar edinilmiş AT eksikliği olan hastalarda ruhsatlandırıldıkları endikasyon haricinde, gerek AT aracılı heparin direncini gerekse perioperatif trombotik komplikasyonları ve hedef organ hasarını önlemek amacıyla da kullanılmaktadır.
2. Heparin, KPB sırasında en çok kullanılan antikoagülandır. Heparin, bir serin proteaz inhibitörüdür ve antikoagülan etkisini AT'e bağlanıp üç boyutlu yapısında değişikliğe yol açarak yapar. Bu değişiklik, AT'nin trombin ve diğer koagülasyon faktörlerine olan afinitesinde çok büyük değişiklik oluşturur. Aktive edilmiş AT hedeflerine bağlandıktan sonra trombin ve kanın pıhtılaşmasında rol oynayan faktör Xa dahil diğer proteazları inaktive eder. Heparinin antikoagülan etkisi plazma AT aktivitesi ile iyi bir korelasyona sahiptir (90). Heparine yanıt vermenin azalmış olması veya heparin direnci genelde AT eksikliğine atfedilir. Antitrombin eksikliği herediter olabilir fakat sıklıkla edinilmiş görülür. Kalp cerrahisinde en sık nedeni preoperatif heparin kullanımınıdır (91). Heparin rezistansı, KPB gerektiren kalp ameliyatlarında sık (%10-20) görülür. Kesin bilinmese de sebebi, preoperatif heparin tedavisine bağlı gelişen antitrombin III eksikliğine atfedilir (91). Heparin rezistansı gelişimi için prediktörler; yaş >65, platelet >300 000, preoperatif heparin kullanımı, antitrombin III seviyelerinin <%60 olması olarak bildirilmiştir (92).
3. Heparin direnci; standart bir heparin dozundan sonra en az 400-480 sn.lik bir aktive edilmiş

pıhtılaşma süresi (ACT) elde edilememesi olarak tanımlanmıştır(91,93). Plazma proteinleri ve kanın şekilli elemanları, heparinin antikoagülan etkisini modifiye ederler (90,94). Sonuç olarak, preoperatif heparin almayan hastalarda heparin direncinin en yaygın sebebi muhtemelen heparinin bağlı proteinler veya diğer kan elemanları tarafından inaktive edilmesidir.

4. KPB geçiren hastaların bir kısmında heparin direnci gözlenebilir. Antitrombinin eksikliği preoperatif heparin alan hastaların bazılarında heparin direncine yol açar (95,96). Bu türde heparin direncinin ampirik tedavisi çoğunlukla TDP, plazma kökenli AT veya rekombinant AT verilmesini içerir. Yapılan çalışmalar gerek TDP (97,98) gerek rekombinant AT (99) ve gerekse plazma kökenli AT konsantreleri (99-101) yoluyla AT takviyesinin heparin direncini etkin şekilde düzeltilebildiğini göstermiştir. Faktör konsantrelerinin veya rekombinant AT'nin kullanılması, kanla taşınan hastalık bulaşının azalması ve TDP'ye kıyasla dolaşım yüklenmesi insidansının daha az olması sebebiyle avantajlıdır.
5. AT düzeylerinin KPB öncesi dönemde düzeltilmesi ve normal seviyelere getirilmesi, heparin direncinin yönetilmesinin yanısıra inflamatuvar aktivasyonu sınırlandırabilir ve KPB esnasında yetersiz heparinizasyon sebebiyle eksilen AT'yi yerine koyabilir. KPB esnasında kan, baypas devresinin yapay yüzeyi ile karşılaşır ki, bu da heparin tarafından tamamen baskılanamayan güçlü bir trombin üretimi uyarısı oluşturur. Ayrıca subterapötik antikoagülasyon, trombin ve plazmin üretimine yol açan aşırı hemostatik sistem aktivasyonuna sebep olabilir. Bu durum pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin eksilmesiyle (yaygın bir intravasküler koagülasyon benzeri tüketici durum) sonuçlanabilir.
6. AT, temel bir in vivo trombin inhibitörüdür ve KPB sonrasında aşırı trombin varlığında AT yetmezliği, tromboembolik komplikasyonlara yol açabilecek güçlü bir protrombotik ortam sağlar. Yapılan çalışmalar AT takviyesinin KPB esnasında trombin üretimini ve fibrinolitik aktiviteyi zayıflattığını ileri sürmektedir (99,104). 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 (104). Hemostatik sistemin AT takviyesi ile muhafaza edilmesi kanamayı azaltabilir ve KPB'dan sonra daha iyi bir hemostatik profil sağlar.
7. AT seviyeleri ile perioperatif komplikasyonlar arasında dolaylı bir ilişki de ortaya konmuştur. Kalp ameliyatından sonra istenmeyen nörolojik sonuçlar, tromboembolik olaylar, kanama sebebiyle yeniden eksplorasyon veya mekanik ventilasyon nedeniyle yoğun bakımda kalma süreleri uzayan hastaların, bu komplikasyonlar gelişmeyen hastalara göre yoğun bakıma kabulde daha düşük AT seviyesine sahip olduklarını gözlenmiştir. Yoğun bakım antitrombin III aktivitesi değerinin <58 olmasının uzamış yoğun bakım süresi için prediktif olduğu saptanmış (105). AT aktivitesi ve istenmeyen tromboembolik komplikasyonlar arasında ters ilişki bulunduğu teyit edilmiştir. Kardiyak prosedürlerden sonra hedef organ hasarına da yol açan trombotik komplikasyonlar kısmen AT eksikliği sebebiyle oluşan prokoagülan postoperatif bir ortamın neden olduğu mikrovasküler trombozla alakalı olabilir. KPB sonrasında son organ trombotik komplikasyonları bakımından artmış risk altında olan hastalarda, tercihen konsantre halde, AT eklenmesi makul olabilir.

Faktör IX konsantreleri, Protrombin kompleks konsantreleri ve Faktör VIII inhibitör bypass aktivitesi (FEIBA)

Faktör IX konsantrelerinin veya faktör IX içeren pıhtılaşma faktörü kombinasyonlarının kullanılması, kalp ameliyatına gidecek hemofili B hastalığı olanlarda düşünülebilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Pıhtı oluşumundaki basamaklardan biri, faktör IX'un, doku faktörü/faktör VIIa kompleksi tarafından aktive edilmesidir, bu da fibrin oluşumu ile sonuçlanır(106). Kalp ameliyatına giden hastalarda faktör IX konsantreleri şu nedenlerle kullanılabilir:

- hemofili B hastalarında perioperatif kanamanın kontrol edilmesi,
- operatif girişimden önce protrombin kompleks konsantresinin (PCC) bir parçası olarak varfarinin nötralizasyonu,
- faktör VIII inhibitörleri pozitif olan ve cerrahi girişim ihtiyacı duyan hastalarda faktör VIII inhibitörünü bypass tedavisinin bir parçası olarak
- dini nedenlerle primer kan bileşenlerinin transfüzyonunu kabul etmeyen yüksek riskli hastalarda profilaktik amaçlı olarak kullanılır (52,106-112).

Faktör VIII inhibitörleri, Faktör VIII prokoagülan aktivitesini inhibe eden alloantikorlardır. Yüksek titrede inhibitörü olan hemofili A hastalarında, 'bypass tedavisi' önerilmektedir. Klasik bypass tedavisi aktive protrombin kompleks konsantresi olmakla beraber, rekombinant faktör VIIa da bypass ajanı olarak kullanılmıştır (111).

Kriyopresipitat Tedavisi

Kriyopresipitat esasen 50 yıl kadar önce hemofili A hastaları için geliştirilmesine karşın günümüzde kalp cerrahisi veya travma gibi kazanılmış koagülopati durumlarında fibrinojen sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Hazırlandığı plazmaya oranla kriyopresipitat daha fazla konsantrasyonda koagülasyon faktörü VIII, koagülasyon faktörü XIII ve fibrinojen içerir (113).

2.2.4. Kan kurtarma girişimleri

Santrifüj yöntemi kullanarak Eritrosit kurtarma

Malign tümörü olduğu bilinen ve KPB kullanılması gerekli olan yüksek riskli hastalarda, operasyon alanından aspire edilen kandan santrifüj kullanılarak (cell saver cihazlarıyla) kan kurtarma işlemi yapılması düşünülebilir. Önemli miktarda veri, malign tümörü olmayan hastalarda, bu işlemin faydalı olduğunu ortaya koymaktadır. Yeni kanıtlar, malign tümörü olan hastalarda allojenik transfüzyon gerekli olduğunda daha kötü sonuçlar oluştuğunu göstermektedir (**Kanıt düzeyi: IIB**).

1. 1986 yılında, kanser cerrahisi sırasında kan kurtarmanın güvenliği hakkında bir bildiri yayınlanmış ve kullanımına karşı çıkmıştır (114). Ancak karaciğer (115,116), prostat (117,118), rahim (119,120) ve ürolojik sistemi içeren farklı tümör tiplerinin rezeksiyonu esnasında kan kurtarma uygulayan gözlemsel çalışmalar kanser hastalarında santrifüj kullanılarak eritrosit kurtarma uygulanmasını desteklemektedir (115-120). Tüm çalışmalarda,

santrifüjle kurtarma grubu daha az allojenik kan almış ve kontrol hastalarına kıyasla eş değer uzun vadeli sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalardan hiç birinde bu sebeple gerçekleşen metastaza dair kanıt bulunmamıştır. Allojenik transfüzyonun tümör ameliyatlarından sonra nüks oranlarını neredeyse iki kat artırdığı bildirilmektedir (121,122) .

2. Kurtarılan kandan malign hücrelerin giderilmesi maksadıyla lökosit filtreleri veya radyasyon kullanılması önerilmektedir (123-125). Hücrelerin uzaklaştırılması için hangi tekniğin en iyi strateji olduğu net değildir.
3. Malign tümörü olan, KPB kullanılan kardiyak prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda, santrifüj kullanılarak kan kurtarma işlemi önerilebilir.

Pompayla kurtarma

- Ortak görüş, kan transfüzyonunu asgari düzeye çekmek için kan yönetimi programının bir parçası olarak pompa içeren kurtarma işlemleri yapılması ve KPB'nin sonunda kalan rezidüel pompa kanının yeniden hastaya verilmesi yönündedir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- KPB sonrası allojenik eritrosit transfüzyonunu en aza indirmek amacıyla pompadan kurtarılan rezidüel kanın doğrudan verilmesi yerine santrifüj edilmesi daha uygun olacaktır (**Kanıt düzeyi: IIA**).

1. Açık kalp ameliyatlarında, KPB sonlandırıldıktan sonra, pompada kalan kanın hastaya döndürülmesi, kan korunmasının önemli bir parçasıdır. Üç farklı pompa hattı kan-kurtarma yöntemi vardır :

- Doğrudan infüzyon
- Santrifügasyon
- Ultrafiltrasyon

Doğrudan infüzyon; KPB sonrasında devredeki kanın işlem yapılmaksızın geri verilmesidir.

Santrifügasyon ve Ultrafiltrasyon; devredeki kanın yeniden verilmeden önce plazma bileşenlerini veya kanın suda çözünen bileşenlerini uzaklaştırmak amacıyla santrifüj veya ultrafiltrasyon yoluyla işlenmesidir. Rezidüel KPB kanının santrifüje tabii tutulması ile plazma proteinlerinden büyük ölçüde yoksun konsantre eritrosit elde edilirken, ultrafiltrasyonla ise proteinden zengin konsantre tam kan elde edilir (126-128).

İki farklı çalışmada, rezidüel pompa kanının işlemsiz doğrudan geri verilmesi ile santrifüj ve ultrafiltrasyonun klinik etkileri kıyaslanmıştır. Sutton ve meslektaşları (127), KPB kullanılan elektif KABG geçiren 60 hastayı, rastgele gruplara ayırmıştır. Devre kanının uygulanmasından 20 dakika sonra santrifüj grubunda, işlemsiz infüzyon ve ultrafiltrasyon gruplarına kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun parsiyel tromboplastin süreleri gözlemlemişlerdir. Ancak kan ürünü kullanımı, toplam göğüs tüpü drenajı veya taburcu olurken hematokrit değerlerinde fark saptanmamıştır. Eichert ve ark. ise, elektif KABG ameliyatı geçiren 60 hastayı prospektif olarak (yukarıda tanımlanan) üç kan kurtarma girişimine ayırmıştır. Bu üç grup arasında, ameliyattan sonra 12. saatte postoperatif hemoglobin seviyeleri, postope-

ratif göğüs drenajı, trombosit sayımları veya parsiyel tromboplastin sürelerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Maliyet oranları düşünüldüğünde, doğrudan infüzyon, KPB kanının kurtarılması için uygun bir yaklaşımdır (128).

KPB sonrası santrifüjün ultrafiltrasyona göre ECC kanını konsantre etmedeki etkinliği araştırılmıştır. Boldt ve ark. (126), KABG prosedürleri geçiren 40 hastalık çalışmalarında, yüksek volümde kardiyoplejik solüsyon ve two-staged kanül kullanıldığında, kan korunması amacıyla hemofiltrasyonun tercih edilmesini önermiştir. KPB sonrası kanın işlem görmeden doğrudan verilmesinin santrifüjle kıyaslandığı bir başka prospektif randomize çalışmada, santrifüj grubunda transfüzyon gereksiniminin doğrudan infüzyon grubuna kıyasla daha az olduğu bulunmuştur (129). Bu iki grup arasında TDP ve trombosit uygulanması açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Wiefferink ve ark. 30 primer elektif KABG cerrahisi hastasını randomize ederek erken postoperatif periyotta doğrudan infüzyon grubunda (ototransfüzyon grubu) santrifüj grubuna (rezidü KPB kanı re-infüzyon öncesi bir ototransfüzyon sisteminde işlem gördükten sonra verilir) göre (intravasküler fibrin yıkımını arttırdığını akla getiren) yükselmiş D-dimer düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir (130). Doğrudan infüzyon grubunda göğüs tüpü drenajı ve transfüzyon gereksinimleri de daha yüksek bulunmuştur (130).

2. KPB sonrası ECC kanı kurtarma konusu hakkındaki mevcut literatürde iki kısıtlamaya dikkat çekmek gerekir; (1) şu andaki literatürün çoğu elektif KABG hastalarına odaklanmaktadır ve (2) pek çok çalışmada örneklem büyüklüğü küçüktür. Mevcut literatürde, bahsedilen KPB sonrası ECC kanı kurtarma teknikleri arasında kesin bir ayırım çıkmamaktadır.

2.2.5 Minimal invasiv prosedürler

Aortik endogreftler:

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

İnen aort patolojisinin giderilmesi amaçlı torasik endovasküler aort girişimleri hakkında yayınlar literatürde 20 yılı aşkın bir süredir görülmektedir (131). Bu süre zarfında açık ameliyat ile TEVAR'ı karşılaştıran randomize kıyaslamalardan elde edilen kanıtlar olmaksızın cerrahlar TEVAR'ı benimsemiştir. Kısa süre önce TEVAR ile açık ameliyatı karşılaştıran randomize olmayan yayınları içeren iki meta-analiz yayınlanmıştır (132,133). Bu meta-analizlerden daha yakın tarihli olanı, 5888 hastayı kapsayan 42 randomize olmayan çalışmayı birleştirmektedir (132). Sonuçlar göstermektedir ki TEVAR, açık cerrahiyle karşılaştırıldığında erken ölüm, parapleji, böbrek yetmezliği, transfüzyonlar, kanama sebebiyle tekrar ameliyat, kardiyak komplikasyonlar, pnömoni ve hastanede yatış süresini azaltabilir.

Pompasız prosedürler:

Pompasız koroner revaskülarizasyon (OPKAB) kan korunmasında uygun bir yoldur ancak acil olarak pompaya geçiş veya greft oklüzyon riski oranlarının yüksekliği nedeniyle fayda zarar oranını göz önüne alarak karar verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIA**).

STS kan koruma klavuzunda OPKAB yapılan hastalarda daha az kan kullanımı ve postoperatif kanama gözlenmiştir. Kan transfüzyonu ve ciddi postoperatif kanamanın, KPB kullanılan geleneksel KABG'ya kıyasla OPKAB ile tedavi edilenlerde daha nadir olduğu ileri sürülmektedir (134-136). Bu bulgular OPKAB'ın becerikli ellerde, bir kan korunması stratejisi olarak kullanılmasını önerimizi desteklemektedir. Öte yandan bir dizi kanıt, OPKAB hastalarında greft patensinin azaldığını da göstermektedir (136).

2.2.6 Perfüzyon girişimleri

Kan korunmasına katkıda bulunan birkaç perfüzyon tekniği vardır. Böylece hemodilüsyonu önleyerek allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmak amaçlanır. Mini-devreler kullanmak, retrograd otolog priming tekniği (RAP) ile hastanın kendi kanını kullanarak pompa prime hacmini azaltmak, mikropleji kullanmak, cell saver kullanımı ile eritrositleri hastaya konsantre bir şekilde geri döndürmek veya hemokonsantrasyon için ultrafiltrasyon kullanmak sayılabilir.

Mikropleji:

Mikropleji tekniğinin rutin kullanımı, özellikle konjestif kalp yetmezliği gibi aşırı sıvı yüklenmesi olan durumlarda, verilen kristalloid kardiyopleji hacminin asgari seviyede tutulması amacıyla, kan korunması programının bir parçası olarak uygulanabilir. Ancak mikropleji tekniği, 4:1 geleneksel kan kardiyoplejisi ile kıyaslandığında, eritrosit maruziyetini ciddi miktarda etkilememektedir (**Kanıt düzeyi: IIB**).

1. Kan kardiyoplejisi, kardiyak cerrahi sırasında miyokard korumasının en yaygın kullanılan şekli olup kristalloid bileşeni kardiyak arresti kolaylaştırır, miyokardın iskemi ve reperfüzyondan korunmasına katkı sağlar. Mikropleji; KPB devresinden gelen kanın küçük miktarlarda konsantre kardiyopleji ile karıştırılmasını tanımlayan bir terimdir (137). Bu teknik küçük ve kesin miktarlarda konsantre kardiyoplejiyi ileten hassas pompalara dayanmaktadır. Konsantre kardiyopleji, teorik olarak sıvı aşırı yüklenmesini ve hemodilüsyonel anemiyi asgari düzeyde tutma avantajı sunar. Mikroplejinin geleneksel 4:1 kan/kristalloid kardiyoplejisi sistemleri ile kıyaslandığında daha az hemodilüsyonla ve daha fazla miyokardiyal oksijen tüketimi ile daha az laktat salınımı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (138-141). Azalmış hemodilüsyonun daha az miyokardiyal ödem ve azalmış kan bileşeni kullanımına yol açabileceği bildirilmiştir (142). Buna karşın, mikropleji ve standart 4:1 kan kardiyoplejisinin morbidite ve mortalite açısından farkı olmadığı sonucuna da ulaşılmıştır (143). Klinik sonuçlar, gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildir.
2. Kan kardiyoplejisinde kristalloid kullanımının asgari düzeyde tutulması hemodilüsyonal aneminin ve olası eritrosit transfüzyonunun azaltılması bakımından avantajlıdır. Literatür, hastaya verilen kardiyopleji hacmine odaklanırken kan korunmasına odaklanmamaktadır. Mikroplejinin transfüzyon oranları ve kan korunumu üzerinde takdir edilebilir bir etkiye sahip olup olmadığını değerlendirmek için daha fazla veri gerekmektedir. Yine de mikropleji kullanımı çok yönlü bir kan yönetimi programının bir parçası olarak düşünülebilir.

ECMO ve kısa süreli ventriküler destekte kan korunumu:

- Heparine bağlı trombositopenisi olan ve vücut dışı membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulanan hastalarda danaparoid veya doğrudan trombin inhibitörleri (örn. lepirudin, bivalirudin veya argatroban) gibi heparin dışı alternatif antikoagülan tedavisi uygulanır **(Kanıt düzeyi: IC)**.
- ECMO hastalarında hemorajik komplikasyonların insidansını azaltmak için antifibrinolitik ajanlarla (epsilon aminokaproik asit, traneksamik asit) tedavi uygundur **(Kanıt düzeyi: IIB)**.
- ECMO hastalarında hayatı tehdit edici kanamaların tedavisi amacıyla rekombinan aktive edilmiş faktör VII kullanılması faydalı olabilir. Bu ajanın muhtemel faydası katastrofik akut trombotik komplikasyonlar bildiren makaleler ile tartışmalıdır **(Kanıt düzeyi: IIC)**.

1. Son yıllarda kalp ameliyatı ihtiyacı olan hastaların, daha fazla eşlik eden hastalığa ve daha az kardiyak rezerve sahip olduğu izlenmektedir. Bu durum kalp ameliyatına alınan hastaların daha uzun süreli dolaşım desteğine ihtiyaç duymasına neden olmaktadır. Vücut dışı membran oksijenizasyonu (ECMO), kardiyopulmoner yetmezlik sebebiyle geleneksel tedavinin başarısız olduğu kritik durumdaki yetişkin, pediatrik ve yeni doğan hasta gruplarında geçici (günlük veya haftalık) solunum (venovenöz) veya kardiyorespiratuvar (venoarterial) destek sağlamak amacıyla kullanılır. Venovenöz ECMO en sık ARDS, konjenital diyafram hernisi ve mekonyum aspirasyonu gibi pulmoner hastalıklar için kullanılırken, venoarterial ECMO tedaviye dirençli kardiojenik şokta (fulminan miyokardit, akut miyokard infarktüsü, transplant sonrası erken greft yetmezliği; pulmoner emboli, anaflaksi, vs), postkardiotomik şokta (kalp cerrahisi sonrası KPP'dan ayrılamama), yüksek riskli kardiyak girişimlerde periprocedüral destek amaçlı ve kronik kardiyomiyopatide uzun süreli ventrikül destek cihazlarına veya kalp nakline köprü olarak kullanılır (144,145). Kardiyak arrest sırasında kardiyopulmoner resüsitasyona destek olarak da kullanılabilir (E-CPR) (146,147).
2. ECMO'da, kanın non-endotelize ECMO hatlarıyla teması ile gelişen koagülasyon, selüler aktivasyon ve artan inflamasyon ile normal hemostaz bozulur. ECMO devrelerinin yarattığı sheer stres ve türbülans da buna katkıda bulunur (148). Hemostatik komplikasyonlar, kanama ve trombozis, ECMO takılan hastalarda gözlenen morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir (149). Trombositlerin yabancı yüzeyle temas sonucu aktivasyonu, pro-koagülan faktörlerin tüketilmesi ve trombosit sayısının azalması ile hemorajik komplikasyonlar oluşabilir. Yine trombosit aktivasyonu sonucu oluşabilecek tromboembolik olayları önlemek için sistemik antikoagülasyon gereklidir. Antikoagülasyon hemorajik komplikasyon riski (%15-20) ve hayati risk taşıyabilir (150,151). Tüm dünyada ECMO takılan hastaların verilerini toplayan Vücut Dışı Yaşam Destek Kuruluşu (Extracorporeal Life Support Organization-ELSO), ECMO pratiği için kılavuzlar oluşturmaktadır (152,153).
3. ECMO'da komplikasyon oranları yüksektir. Hemoraji, trombozis, stroke, ekstremité iskemisi veya enfeksiyon görülebilir. Yakın tarihli bir meta-analizde (147) komplikasyon oranları

şöyle bildirilmiştir: major veya önemli kanama %40.8, retorakotomi (kanama veya tamponad sebebi) %41.9, akut böbrek yetmezliği %55.6, nörolojik komplikasyonlar %13.3, stroke %5.9, alt ekstremitte iskemisi %16.9, önemli enfeksiyon %30.4. Kümülatif survey oranı ise %20.8-%65.4 olarak bildirilmiştir. Nörolojik komplikasyonlar intrakranial hemoraji veya infarkt sebebiyle oluşabilir. Diğer komplikasyonlar hemoliz, pulmoner ödem veya kompartman sendromu oluşumu ve ekstremitte kaybını içerir (147, 154). ECMO hastalarının yarısından fazlasında en az bir önemli komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir (154,155).

4. Kanama riskini asgari düzeyde tutarken ECMO devresinde trombozu engelleyecek yeterli antikoagülasyon derecesini belirlemek güçtür. ECMO kılavuzu, 180-220 saniye arasında bir hedef aktive edilmiş pıhtılaşma süresi (ACT) hedefleyerek unfraksiyone heparin kullanımını önerir (153,156,157). Kılavuz önerileri olmasına rağmen aslında henüz ideal antikoagülasyon seviyesi, ideal terapötik hedef veya ideal monitorizasyon methodu tanımlanmamıştır ve merkezler arasında belirgin uygulama farklılıkları mevcuttur (157). Merkezlerin %97'si antikoagülasyon monitorizasyonu için ACT kullanmaktadır (157). Bununla beraber, birçok merkez aPTT'yi de takip etmektedir (%94). Anti-faktör Xa takibinin merkezlerin %65'inde yapıldığı bildirilmiştir (148). ELSO kılavuzları, ACT'ye ek olarak veya alternatif olarak aktive edilmiş parsiyel tromboplastin süresi (aPTT), anti-faktör Xa aktivitesi (anti-Xa) seviyeleri, tromboelastografi (TEG) veya tromboelastometre kullanımını da önermektedir (153,156). Ancak ACT hemodilüsyon, hipotermi, farklı ACT cihazlarının kullanımı, trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, antiplatelet ajanlar, yaş, düşük heparin seviyeleri ve hiperfibrinojenemiden etkilenebilir. Bu nedenle, sadece ACT ile takip yetersiz monitorizasyona yol açabilir (149,157). aPTT genellikle bazal aPTT değerinin 1.5-2.5 katı olacak şekilde, anti-faktör Xa aktivitesi 0.3-0.7 IU/mL aralığında tutulması önerilir (149).
5. Günümüzde ECMO sırasında antikoagülasyon için kullanılan standart ajan heparindir (149). Heparine bağlı trombositopeni veya heparin rezistansı gibi durumlarda non-heparin antikoagülasyon kullanılması gerekebilir. Bu durumda doğrudan trombin inhibitörleri (argatroban, bivalirudin, lepirudin) veya fondaparinux ve danaparoid gibi ajanlar kullanılabilir. ECMO 'da en sık kullanılan doğrudan trombin inhibitörü argatrobandır (149,157).
6. ECMO hastalarında kanama komplikasyonları ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak için, transfüzyon alternatifi olarak antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir. Epsilon amino-kaproik asit veya traneksamik asitin ECMO hastalarında cerrahi bölge kanamalarını azalttığı gösterilmiştir. Rekombinan aktive faktör VII (rFVIIa) kullanımı da vaka sunumları veya serileriyle bildirilmiştir, ancak randomize kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Antitrombin kullanımı da olasıdır (148). rFVIIa kullanımının azalmış kanama ve tromboembolik olaylarla ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen, maalesef bu ajanla ağır akut trombotik komplikasyonların da bildirilmesi nedeniyle diğer konvansiyonel tedavilerle kontrol edilemeyen hayatı tehdit eden kanama varlığında kullanılabileceğine işaret eder (158-160).

Mini devreler ve vakum yardımcı venöz drenaj:

- Mini devreler (minimize KPB devresinde ilk çalıştırma [priming] hacmi azaltılmış)

hemodilüsyonu azaltır ve kan korunması 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 korunması programının bir parçası olarak kanamayı ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak amacıyla faydalı olabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

1. Kardiyopulmoner baypasın oluşturduğu inflamatuvar yanıtı azaltmak, kan-hava temasını sınırlamak, suni materyalin yüzey alanını küçültmek ve yüzey kaplama bileşenlerini optimize etmek amacıyla mini-ekstrakorporeal dolaşım sistemleri geliştirilmiştir. KPB devresinde, vücuttaki deoksijenize kan venöz kanül, kardiotoromi suction veya ventlerle venöz rezervuara drene olur ve burada hava ile serbestçe temas eder. Bu nedenle 'açık sistem' olarak tanımlanır. Mini devreler ise, venöz rezervuar olmadığı için tamamen 'kapalı' bir sistemdir. Bu nedenle venöz kanül içerisine hava girmemesine çok dikkat edilmelidir. Suction kanülleri de olmadığı için, önemli kanama olmasından kaçınmak gerekir. Mini devrelerde, rezervuar hastanın kendisidir, dolayısıyla venöz dönüş kardiyak outputu gösterir. Bazı 'yarı-kapalı' olarak tanımlanan cihazlarda ise sadece kanla temas ettiğinde çalışan suction sistemleri eklenmiştir. Cell-saver kullanarak ototransfüzyon yapılması da bir seçenektir. Bu devreler kardiopleji verme sistemi de içermez. Mini devrelerin önemli bir avantajı prime hacminin azaltılmasıdır. KPB devrelerinde 1400-1800 ml başlangıç hacmi gerekirken, mini-KPB devrelerinde 480-900 ml yeterlidir. Bu da hemodilüsyonun azalmasını ve dolayısıyla da perioperatif kan transfüzyonunun azalmasını sağlar. Mini-KPB sistemlerinde hatların çapı benzer olmasına rağmen uzunlukları KPB hatlarından (150 cm) daha kısadır (80cm), hatların daha kısa olması da inflamatuvar cevabın azalması anlamına gelir. Mini devrelerde gerekli heparinizasyon dozu da daha azdır. KPBda 300 IU/kg iken mini devrelerde 150-200 IU/kg heparin kullanılmaktadır. Kardiyak hasar ve end-organ yetmezliği açısından da umut verici sonuçlar bildirilmiştir. CRP, lökositler ve sitokin seviyelerinin mini devrelerde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Mini devreler daha az komplikasyonla özellikle aritmi ve tromboembolik olay- ilişkili bulunmuştur (161,162).
2. KPB sırasında oluşan hemodilüsyon, kan transfüzyonu olmasa bile, major morbidite için bir risk faktörüdür (163). Konvansiyonel KPB, off-pump prosedürleri ve mini-devrelerin kullanıldığı 285 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada hastaların transfüzyon ihtiyaçları incelenmiş ve mini devrelerin kullanıldığı grupta diğer iki gruba göre daha az kan kullanıldığı bildirilmiştir (164). Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir metaanalizde 1051 hastanın sonuçları, koroner baypas yapılan hastalarda mini-devreler kullanıldığında konvansiyonel KPB'a göre eritrosit transfüzyon riskinin azaldığını ortaya koymuştur (165). Meta-analitik bir yaklaşımla off-pump ve mini-devrelerin incelendiği bir diğer çalışmada mini-devrelerin klinik sonuçlarının off-pump ile benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır (166). 279 hastayı içeren diğer bir çalışma, mini KPB kullanıldığında hemodilüsyon, inflamatuvar cevap ve transfüzyon ihtiyacının azaldığını göstermiştir (167). Mini devrelerin güvenli bir perfüzyon tekniği olduğu bildirilmiştir (168,169). Daha az inflamasyon ve organ hasarı ile ilişkili bulunmuştur (170). Randomize kontrollü 16 çalışmanın dahil edildiği

bir metaanalizde 1619 hasta sonuçları incelenerek, minyatürize KPB'nin azalmış transfüzyon oranı, azalmış nörolojik ve kardiyak hasar gibi faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (171). Yine de mini-devrelerle klinik fayda gözlenmediğini bildiren çalışmalar da unutulmamalıdır (172,173). Eldeki kanıtların özü, mini devrelerin kardiyak prosedürlerden sonra hemodilüsyon ve kan kullanımını sınırlandıran değerli bir alternatif oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

3. Vücut dışı dolaşım için mini devrelere başvuru pek çok yayında, vakum yardımcı venöz drenaj (VAVD) kullanılmıştır. Yer çekimli venöz drenaj yapılan klasik KPB devreleriyle karşılaştırıldığında VAVD ve mini devreler, birlikte, intraoperatif hemodilüsyonu (174), trombosit tüketimini (175) ve allojenik kan transfüzyonunu azaltır (176,177). Hava mikroembolilerinin çoğunun kökeni KPB devresinin venöz hattıdır(178). Hepsinde olmamakla birlikte pek çok çalışmada VAVD'nin havayı sürüklediği ve yerçekimli venöz drenaja kıyasla artmış sistemik mikroemboliye yol açtığı ileri sürülmektedir (179-181). Mikroembolinin oluşumu, operasyon bölgesine karbondioksit basılması ve perfüzyon parametrelerinin ayarlanması ve çok dikkatli kullanmak suretiyle asgari düzeyde tutulabilir (181,182). VAVD'nin uygun kullanımda nörolojik riski artırmadığını ortaya koyan çalışmalardan da bahsetmek gerekir (183,184). VAVD'nin, KPB devresi içinde hemolize yol açıp açmadığı hakkında destekleyen ve desteklemeyen farklı görüşler bulunmaktadır (185,186). VAVD'nin olası kısıtlamaları da dikkate alındığında bu teknolojinin kullanılması için dikkatli davranılması ve perfüzyon tekniklerine titizlikle uyulması gerekir.

Biyo-uyumlu KPB devreleri:

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

KPB devreleri için biyo-uyumlu devrelerin olası yararlarını ve kanama sorunları ile ilişkilerini inceleyen çok sayıda makale bulunmaktadır (187). Ranucci ve ark. 4000'den fazla hastayı içeren 36 adet randomize klinik çalışmanın sonuçlarına göre biyo-uyumlu devrelerle tedavi edilen hastalarda daha az kan transfüzyonu gereksinimi, atrial fibrilasyon oranında azalma ve hastanede daha kısa kalış süresi tespit etmiştir.

Ultrafiltrasyon:

- Modifiye ultrafiltrasyon (MUF); KPB kullanılan yetişkin ve pediyatrik kardiyak ameliyatlarda kan korunumu ve postoperatif kan kaybını azaltmak için kullanılabilir (**Kanıt düzeyi: IA**).
- Yetişkin kardiyak ameliyatlarında kan korunumu ve postoperatif kan kaybının azaltılması amacıyla geleneksel veya sıfır dengeli ultrafiltrasyon kullanılmasının faydası gösterilememiştir (**Kanıt düzeyi: IIA**).

Ultrafiltrasyon, KPB'ye sekonder gelişen hemodilüsyonun sınırlandırılması için bir seçenektir. Ultrafiltrasyon cihazları bu amaçla mevcut KPB devrelerine paralel olarak entegre edilebilir. Ultrafiltrasyon, KPB devresinden gelen su ve düşük moleküler ağırlıklı maddeleri filtre eder.

rek hastaya geri verilebilecek proteinden zengin, konsantre tam kan üretir. Kardiyak cerrahide üç çeşit ultrafiltrasyon kullanılır:

- Geleneksel ultrafiltrasyon, KPB esnasında çalıştırılan ancak sonrasında çalıştırılmayan
- Modifiye ultrafiltrasyon (MUF) mevcut kanül kullanılarak KPB tamamlandıktan sonra çalıştırılır,
- Sıfır dengeli ultrafiltrasyon (ZBUF) geleneksel ultrafiltrasyona benzer fakat kaybolan hacim kristalloid çözeltisi ile replase edilir.

Geleneksel Ultrafiltrasyon; KPB sırasında kullanılan bir ultrafiltrasyon yöntemidir. Hemokonsantrasyon ve volüm azaltılmasında yardımcıdır. Ultrafiltrasyon kullanımı, postoperatif kanama ve kan transfüzyonu gereksiniminde belirgin azalma ile ilişkili bulunmuştur (188,189).

Modifiye Ultrafiltrasyon; KPB durduktan sonra kullanılan bir ultrafiltrasyon yöntemidir. MUF'ta anlamlı derecede azalmış kanama ve kan bileşeni kullanımı bulunmuştur (188). MUF'un hemokonsantrasyon sağladığı, kan kaybını azalttığı ve kalp cerrahisi sonrası transfüzyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (190). 573 hastayı inceleyen diğer bir çalışma KPB sonrası MUF'un erken morbidite prevalansında azalma ve kan transfüzyonu ihtiyacında azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (191). Bahsedilen sonuçlar, hemodilüsyonu azaltmak ve kan transfüzyonunu sınırlandırmak açısından MUF'tan fayda sağlanıldığını düşündürmektedir.

Sıfır Dengeli Ultrafiltrasyon (ZBUF); ZBUF'de KPB esnasında ultrafiltrasyon sıvısı eşit hacimde dengelenmiş elektrolit çözeltisi ile karşılanır. Hastalar sıvının uzaklaştırılmasının bir sonucu olarak değil, aracı maddelerin ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ürünlerinin uzaklaştırılması yoluyla ZBUF'tan fayda görebilir. Erişkin kardiyak prosedürlerde ZBUF'u inceleyen randomize kontrollü çalışmalar, ZBUF uygulanmasıyla kan kaybı veya transfüzyonda bir azalma göstermemiştir (192,193).

2.2.7 Topikal hemostatik ajanlar

Anastomoz kapanma veya baskı sağlayan hemostatik ajanlar:

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

1. Anastomotik bölgelerde iki türde topikal hemostatik ajan kullanılır: (1) baskı hemostatik ajanları ve (2) anastomotik yapıştırıcılar.
2. Baskı hemostatik ajanları, anastomotik bölge hemostazı için en sık kullanılan yardımcılarıdır. Bu ajanlar pıhtı oluşumu için bir iskelet oluştururlar. Pıhtı oluşumu ile ilişkili genişlemenin bir sonucu olarak da yarada baskı sağlarlar. En yaygın kullanılan iki ajan oksitlenmiş rejenere selüloz ve mikrofibriller kollajendir.
 - Surgicel veya Oxycel marka isimleri ile bilinen oksitlenmiş rejenere selüloz, örülmüş elyaf yapraklar halinde, biyo-emilebilir bir gazlı bezdir. Oksitlenmiş selülozun pıhtılaşmayı nasıl hızlandırdığı tam anlaşılamamıştır. Etkisini normal fizyolojik pıhtılaşma

mekanizmasında bir değişiklikten ziyade fiziksel bir etki ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu ajan yarada bırakılabilir ve 6 ila 8 hafta içinde bütünüyle emilecektir. Oksitlenmiş rejenere selüloz, aynı zamanda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı aktiviteyi de içeren geniş spektrumlu antimikrobiyal bakteriyostatik etkiye sahiptir (194). Bu ajanların suture hattındaki kanamada etkili olduğu randomize olmayan çalışmalarda kanıtlanmış ve kullanımlarını destekleyen çok fazla kanıt olmaksızın geniş kabul görmüştür. Normal bir pıhtılaşma sistemine ihtiyaç duyarlar ve bu nedenle koagülopatisi olan hastalarda daha az etkilidirler.

- Mikrofibriller kollajen (Avitene, Colgel veya Helitene); anastomotik kanama bölgelerine yapışan, trombosit aktivasyonu ve aglütinasyonunu başlatarak bir ölçüde hemostatik etki sağlayan suda çözülmeyen sığır kollajen tuzudur. Tek bir randomize olmayan çalışma, mikrofibriller kollajenin, oksitlenmiş rejenere sellülozla kıyaslandığında, postoperatif göğüs tüpü drenajını azalttığını ortaya koymaktadır (195). Bu bileşenlerin bilinen bakteriyostatik nitelikleri yoktur. Mikrofibriller kollajen içeren kan, pompa aspirasyonu veya kan kurtarma cihazları vasıtasıyla dolaşıma geri verilirse, beyin dahil son organ hasarına yol açabilir (196).
3. Satışa sunulmuş olan anastomotik yapıştırıcıların çok sayıda çeşidi bulunmaktadır. Yapıştırıcılar, lokal kanamayı engellemek amacıyla anastomotik bölgelerde hava geçirmeyen bir kaplama oluşturmayı hedeflemektedir. Pek çoğu anastomotik bölgeyi kapatmak amacıyla bir pıhtı oluşturmak üzere fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlamak için bir tür trombin kullanır.
- Geçmişte en sık kullanılan trombin kaynağı sığır plazması idi. Saflaştırılmış sığır trombinini (Trombin JMI) oldukça immünojenik olup insanlara zerk edildiğinde tıpkı herhangi bir yabancı proteinin yapacağı kadar antikor üretimine neden olur (197). 2008 yılında FDA rekombinant insan trombinini (Recothrom) onaylamıştır. Bu bileşik sığır ürünü ile karşılaştırıldığında daha az antikor oluşturması sebebiyle sığır trombinine göre ek bir olası güvenilirlik sağlar. Tek bir randomize çalışma, Recothrom'ın sığır trombinini ile kıyaslandığında eşdeğer hemostatik etkinliğe ancak anlamlı derecede daha az antikor oluşturma özelliğine sahip olduğunu göstermiştir (198).
 - Anastomotik yapıştırıcılardan biri de sığırdan elde edilen jelatin ve insandan elde edilen trombinin bir birleşimidir. FloSeal adıyla bilinir ve kan proteinleri temas ettiğinde jelatin tabanlı matriks genişlerken kanama bölgelerini kapatmak için basınç oluşturur. Ayrıca yüksek trombin seviyeleri pıhtılaşmayı hızlandırır. Bu ürünün içindeki trombin, enfeksiyon riskini bütünüyle yok etmekte etkili olmamakla birlikte viral yükü azaltmak amacıyla insan trombinini ısıtılarak üretilmiştir. İki randomize çalışma, FloSeal'in kanamayı kontrol etmenin güç olduğu hastalarda, aktif kanama bölgelerinde uygulandığı zaman, Gelfoam-thrombine göre sadece baskıyla karşılaştırıldığında anastomotik hemostazı geliştirdiğini ve kan transfüzyonunu azalttığını ortaya koymuştur (199,200).
 - Costasis ticari adıyla satışa sunulan bir diğer topikal yapıştırıcı ameliyat zamanında elde edilen otolog plazma ile karıştırılan sığır mikrofibriller kollajeni ve sığır trombi-

ninin bir birleşimidir. Oluşan bu karışım, kanama bölgesinin üzerine bir sprey ile püskürtülür. Randomize kontrollü bir çalışma, çok sayıda cerrahi endikasyonda (genel, hepatik, kardiyak, ortopedik cerrahi) Costasis'in tek başına standart hemostaz yöntemlerine göre üstün olduğunu ortaya koymaktadır (201).

- Fibrinojen içeren doku yapıştırıcıları, anastomotik bölgelerde hemostaz için kullanılır. Bu bileşikler çok çeşitli ticari isimlere sahiptir (Tisseel, Beriplast Hemaseel, Crosseal) ve topluca fibrin yapıştırıcı olarak bilinirler. İki ayrı bileşenden oluşmaktadırlar: dondurularak kurutulmuş pıhtılaşma proteinleri (özellikle fibrinojen) ve dondurularak kurutulmuş trombin; bunlar pıhtı oluşturmak üzere birleşirler. Fibrin yapıştırıcılar hakkında, kan transfüzyonu ihtiyacının azalmasını ele almayan çeşitli hedeflere sahip, randomize olmayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunlarda hedefe yönelik olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Koagülopatisi olan pediatrik hastalarda gerçekleştirilen tek bir randomize kontrollü çalışma lokal hemostaz için fibrin yapıştırıcı kullanıldığında kanama miktarı, kan bileşeni kullanımında ve ameliyathanede hemostazı sağlamak için geçen sürede belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (202). Tisseel ve Beriplast sığır aprotinini içerirken Crosseal'in traneksamik asit ihtiva etmesi dikkat çekicidir. Bu antifibrinolitik ajanlar, plazmin üretimini sınırlandırarak yapay pıhtının yıkımını yavaşlatır. Aprotinin nadir durumlarda anafilaktik tepkilere yol açabilen bir sığır proteindir. Aprotinin ABD'de intravenöz yolla kullanılabilir değildir, ancak bahsedilen topikal ürünlerdeki kullanımı engellenmemiştir.

4. Sentetik polimerler, topikal yapıştırıcı olarak kullanılır. Omnex adıyla bilinen bir birleşik, iki siyanoakrilat monomeri birleştirilerek sentezlenen bir polimerdir. Hastanın pıhtılaşma süreçlerinden bağımsız olarak kanama bölgesinin üzerinde bir film oluşturur. Bütünüyle biyolojik olarak yıkılabilir. Yüz elli bir hastada arteriovenöz ve femoral baypas greftlerinde vasküler anastomozlardaki hemostazı ölçen randomize kontrollü bir çalışma, oksitlenmiş selüloza kıyasla bu bileşikle daha az kanama oluştuğunu göstermiştir (203).

Sentetik polietilen glikol polimerleri (CoSeal ve DuraSeal) lokal proteinlerle çapraz bağlar kurarak yapıştırıcı özelliği olan bir matriks oluşturur. Böylece vasküler anastomozlara yapışıp olası kanama bölgelerini kapatır. Ticari satışı olan bu sentetik polimerlerle yapılan randomize çalışmalar, vasküler greftlerde trombin/gelfoam (jelköpük) preparatlarına kıyasla anlamlı derecede hızlı kapanma olduğunu göstermiştir (204). Bu ürünler, aktif kanama olan yüzeylerde sınırlı etkinliğe sahiptir ve kullanımları vasküler greftlerde anastomoz tamamlandıktan sonra, kan akışının henüz yeniden başlatılmadığı süre ile sınırlıdır.

5. Sığır albümini ve glutaraldehiden oluşan bir yapıştırıcı da kullanıma sunulmuştur. Bu bileşik, BioGlue olarak bilinir ve ikili bir şırınga sisteminden oluşur. Bu sistem iki bileşeni ayrı tutarak aplikatörün ucunda birbiriyle karıştırır. Oluşan karışım kullanılacak bölgenin üstüne yerleştirilir ve vücudun pıhtılaşma mekanizmasından bağımsız olarak bir kapanma sağlanır. Bu türdeki yapıştırıcılar, greft matriksinde bulunan ikincil boşluklarla kovalent bir bağ oluşturarak sentetik greftlere de yapışır. BioGlue ile anastomotik kanamada standart basınç kontrolünü kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışma, BioGlue grubunda sütür hatlarında üstün hemostaz göstermekle birlikte kan transfüzyonu ihtiyacının azalması veya

göğüs tüpünden kanamanın durması yönünde bir kanıt göstermemiştir (205). Deneysel çalışmalarda BioGlue kullanımı ile akut sinir harabiyeti, miyokardial nekroz ve iğne deliklerinden sızma sonucu embolizasyon riskine dikkat çekilmiştir (206,207). BioGlue bilhassa büyümekte olan dokularda kontrendikedir bu da pediatrik prosedürlerde kullanımını kısıtlar. Deneysel bir çalışmada BioGlue'nun vasküler büyümeyi bozduğu ve aorto-aortk anastomoz çevresinde dairesel olarak uygulandığında striktüre yol açtığı bildirilmiştir (208). Akut tip A diseksiyonu nedeniyle opere edilen 130 hastayı içeren bir çalışmada, disekte aortik kökün katmanlarını yaklaştırmak amacıyla biyolojik yapıştırıcıların kullanılmasının, aort duvarı nekrozu riski taşıdığını bildirmiştir (209).

6. İki yeni topikal yapıştırıcı (Arista, HemoStase), FDA tarafından insandaki kardiyak prosedürlerde çok fazla doğrudan kanıt olmaksızın kullanım için onaylanmıştır. Çok geniş bir yüzey alanına sahip bitkisel bileşiklerdir. Toz olarak uygulanırlar ve temas yüzeyinde serum proteinleri, trombositler ve diğer kan öğelerini konsantre ederek kanı hızla dehidre edecek şekilde tasarlanmışlardır. Bu bileşikler kanama yüzeyine uygulanır ve yara bölgesinden 24 ila 48 saat içinde tamamen emilir.
7. Kitin, pek çok canlı organizma tarafından, yumuşak gövdelerinin etrafında sert bir kristal dış iskelet oluşturmak amacıyla kullanılan ve doğal olarak bulunan bir polisakkarit polimerdir. Kitin preparatları (Celox, HemCon, Chitoseal), kitin ve eritrositlerin hücre zarları arasında gerçekleşen bir reaksiyon yoluyla defibrine veya heparinize edilmiş kanda pıhtı oluştururlar. Buna ek olarak Kitin yara iyileşmesini teşvik eden lokal büyüme faktörlerinin salınmasına da neden olur. Bu topikal ajan, travmatik yaralarda hemostatik pansuman olarak da kullanılır (210,211). Celox (citosan)'un kardiyak operasyonlarda topikal bir hemostatik ajan olarak etkili olduğunu gösteren tek bir olgu sunumu vardır (212).

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

Topikal antifibrinolitik çözeltiler:

KPB kullanılan kardiyak ameliyatlarda KPB sonrasında cerrahi yaranın üzerine dökülen antifibrinolitik ajanlar, göğüs tüpü drenajını ve transfüzyon gereksinimlerini sınırlandırmak için kullanılabilir (Kanıt düzeyi: IIB).
--

1. KPB kullanılan kardiyak prosedürler esnasında cerrahi yarada temel olarak doku faktörü(TF) aktivasyonu yoluyla trombin üretilir. Hücreye bağlı haldeki TF, cerrahi yara içindeki hücreler tarafından hazırlanır ve başka pıhtılaşma faktörlerini (örn. faktör IX ve X) aktive eden bir kompleks oluşturmak üzere faktör VII ile birleşip nihayetinde masif dozlarda heparine ve çok sayıda vücut dışı devrenin yapay yüzeylerini “etkisizleştirme” girişimlerine rağmen trombin üretir (213,214). Trombin fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlar. Bu süreç, normalde antitrombinin varlığıyla sınırlıdır. KPB sırasında devam eden trombin üretimi ve fibrinoliz değişik seviyelerde tüketim koagülopatisine yol açar. Yaranın kendisi de kapsamlı bir fibrinoliz bölgesidir. Yüksek konsantrasyonlarda fibrin ve fibrino-

jen yıkım ürünleri, perikardiyal kanda da mevcuttur (215). Tüm bu mekanizmalar, perioperatif koagülopatiye katkıda cerrahi yaranın önemini vurgular.

2. Düşük riskli kardiyak ameliyatlarda KPB sonrası yaraya zerk edilen topikal antifibrinolitik ajanların etkinliği incelenmiştir. Rastgele olarak ayrılan elektif KABG operasyonuna giden hastalardan kontrol grubuna kapatmadan hemen önce cerrahi yaranın üstüne serum fizyolojik diğerine 1 milyon KIU aprotinin dökülmüştür. Kan bileşeni kullanımı aprotinin kullanılan grupta belirgin olarak az bulunmuştur (216). De Bonis ve arkadaşları primer koroner arterial bypass geçiren hastalarda kapatma sırasında dökülen 1 gram traneksamik asitin postoperatif kanamayı belirgin olarak azalttığını ortaya koymuştur. İlginçtir ki; KPB bittikten 2 saat sonra dolaşımında hiç traneksamik asit tespit edilememiştir (217). Abrishami ve arkadaşları yayınladıkları meta-analizde KPB kullanılan primer kardiyak prosedürlerde topikal uygulanan antifibrinolitik ajanların (aprotinin veya traneksamik asit) postoperatif kanama ve kan transfüzyonu ihtiyacını azaltabildiğini göstermiştir (218).
3. Kanıtların çoğu topikal antifibrinolitik ajanların, intravenöz antifibrinolitiklerden bağımsız olarak KPB kullanılan kardiyak prosedürlerden sonra cerrahi yarada kullanımını desteklemektedir.

2.2.8 Kan kaynaklarının idaresi

Cerrahi ekipler:

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

1. Operatif prosedürler geçiren hastalarda kan transfüzyonu ve kanamanın yönetimi ile ilişkili önemli düzeyde çeşitlilik bulunmaktadır (219,220). Söz konusu farklar mevcut transfüzyon ve kan yönetimi kılavuzlarına rağmen sürmektedir.
2. Birçok cerrah, kan bileşenlerinin transfüzyon kararını klinik kanamanın yönlendirmesi gerektiğini gösteren kanıtlara rağmen hastaların klinik durumuna göre değil hemoglobin seviyelerine göre vermektedirler (221,222).
3. Kan transfüzyon yaklaşımının standardize edilememesinin bir nedeni de hasta bakım hizmetinde ekiplerin rolünün fark edilmemesidir. Hastaları yoğun bakım ünitesinde, ameliyathanede ve kliniklerde bireyler değil ekipler tedavi etmektedir. Kardiyak prosedürler sırasında kan yönetimini ele alan kılavuzlar sağlık hizmeti ekibinin bütün üyelerinin olası katkılarını fazla dikkate almaksızın kalp cerrahlarının eylemlerine odaklanmaktadır. Kan yönetiminde sorumlulukların, sağlık hizmeti sağlayanlar arasında paylaşılması, iş bölümü yapılmasını sağlar ve cerrah dışında diğer hizmet sağlayıcılarını da olaya katar. Bu husus önem arz etmektedir zira girişimler genellikle cerrah olmayan (örn. perfüzyonistler, hemşireler, anesteziologlar, yoğun bakım hizmeti verenler, asistan hekimler ve benzeri) kişiler tarafından yönetilir.

4. Multidisipliner yaklaşımla, daha düşük transfüzyon oranları sağlamak mümkündür (223-225).
5. Transfüzyon ve perioperatif kanama da dahil olmak üzere kan yönetimi için bir ekip oluşturulması hastalara fayda sağlama olasılığı yüksek olan uygun bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011 91(3):944-82.
2. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beatingheart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 689–96.
3. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2: 583–90.
4. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1162–70.
5. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 1180–6.
6. Koch CG, Li L, Duncan A, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006 Jun; 34(6):1608-16.
7. 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(Suppl): 27-86.
8. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1693-701.
9. Mahla E, Metzler H, Tantry US, Gurbel P. Controversies in oral antiplatelet therapy in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90: 1040-51.
10. Maltais S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34: 127-31.
11. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 281-6.
12. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 405-10.
13. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 1454-61.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with

- acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045-57.
15. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 723-31.
 16. Patel JH, Stoner JA, Owora A, Mathew ST, Thadani U. Evidence for using clopidogrel alone or in addition to aspirin in post coronary artery bypass surgery patients. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 1687-93.
 17. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 8: 267-81.
 18. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 621-7.
 19. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2006; 21: 320-6.
 20. Laupacis A, Fergusson D: Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Transfus Med* 1998, 8:309-317.
 21. Sonzogni V, Crupi G, Poma R, et al. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood donation in children undergoing open heart surgery. *Br J Anaesth*. 2001; 87: 429-34.
 22. Shimpo H, Mizumoto T, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery: clinical efficacy and effective dose. *Chest*. 1997; 111: 1565-70.
 23. Gaudiani VA, Mason HD. Preoperative erythropoietin in Jehovah's Witnesses who require cardiac procedures. *Ann Thorac Surg*. 1991; 51: 823-4.
 24. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, et al. Avoidance of allogeneic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart surgery. *Blood*. 1997; 89: 411-8.
 25. Yazicioglu L, Eryilmaz S, Sirlak M, et al. Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001, 122:741-745.
 26. Madi-Jebara SN, Sleilaty GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004; 18: 59-63.
 27. Fisher JW. Pharmacologic modulation of erythropoietin production. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1988; 28: 101-22.
 28. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology*. 2010; 112: 25-33.

29. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006 Jan 26; 354(4):353-65.
30. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2007; 297: 471-9.
31. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2319-31.
32. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2009; 180: 183-93.
33. Strouch ZY, Drum ML, Chaney MA. Aprotinin use during cardiac surgery: recent alterations and effects on blood product utilization. *J Clin Anesth.* 2009; 21: 502-07.
34. Wang X, Zheng Z, Ao H, et al. A comparison before and after aprotinin was suspended in cardiac surgery: different results in the real world from a single cardiac center in China. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138: 897-903.
35. Kluth M, Lueth JU, Zittermann A, et al. Safety of low-dose aprotinin in coronary artery bypass graft surgery: a single-centre investigation in 2,436 patients in Germany. *Drug Saf.* 2008;31:617-26.
36. Murugesan C, Banakal SK, Garg R, Keshavamurthy S, Muralidhar K. The efficacy of aprotinin in arterial switch operations in infants. *Anesth Analges.* 2008; 107: 783-7.
37. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, et al. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesth Analges.* 2009; 109: 45-52.
38. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, et al. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analges.* 2010; 110: 21-9.
39. Kober BJ, Scheule AM, Voth V, et al. Anaphylactic reaction after systemic application of aprotinin triggered by aprotinin-containing fibrin sealant. *Anesth Analges.* 2008; 107: 406-9.
40. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analges.* 2008; 107: 1783-90.
41. Myles PS, Smith J, Knight J, et al. Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial: rationale and design. *Am Heart J.* 2008;155:224-30.
42. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12; 376(2):136-148.
43. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, Cheng D, Bainbridge D. Perioperative coagulation management and blood conservation in cardiac surgery: a Canadian survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22: 662-9.

44. Snyder-Ramos SA, Mohnle P, Weng YS, et al. The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008; 48: 1284-99.
45. De Backer D, Vandekerckhove B, Stanworth S, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Acta Clin Belg*. 2008; 63: 381-90.
46. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004; 126: 11-28.
47. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council Guideline for the use of fresh-frozen plasma. *S Afr Med J*. 1998; 88: 1344-7.
48. Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine: support of patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1: 337-51.
49. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl): 160-98.
50. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133(Suppl): 299-339.
51. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2008; 122(Suppl 2): 19-22.
52. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*. 2008;12:R105.
53. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008; 83: 137-43.
54. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:2153-60.
55. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma*. 2009;66:358-64.
56. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:578-84.
57. 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.
58. Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2004;126:139-52.
59. Kasper SM, Giesecke T, Limpers P, et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 2001;95:81-6.

60. Wilhelmi M, Franke U, Cohnert T, et al. Coronary artery bypass grafting surgery without the routine application of blood products: is it feasible? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:657-61.
61. MacGregor I, Hope J, Barnard G, et al. Application of a time-resolved fluoroimmunoassay for the analysis of normal prion protein in human blood and its components. *Vox Sang.* 1999;77:88-96.
62. Blumberg N, Zhao H, Wang H, et al. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion.* 2007;47:573-81.
63. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009;113:3406-17.
64. Bilgin YM, van de Watering LM, Eijssman L, et al. Is increased mortality associated with post-operative infections after leukocytes containing red blood cell transfusions in cardiac surgery? An extended analysis. *Transfus Med.* 2007;17:304-11.
65. Williamson LM, Stainsby D, Jones H, et al. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion.* 2007;47:1455-67.
66. King KE, Shirey RS, Thoman SK, et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion.* 2004;44:25-9.
67. Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AA, et al. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion.* 2004;44:489-500.
68. Watkins TR, Rubenfeld GD, Martin TR, et al. Effects of leukoreduced blood on acute lung injury after trauma: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2008;36:1493-9.
69. Fung MK, Moore K, Ridenour M, Mook W, Triulzi DJ. Clinical effects of reverting from leukoreduced to nonleukoreduced blood in cardiac surgery. *Transfusion.* 2006;46:386-91.
70. Sharma AD, Slaughter TF, Clements FM, et al. Association of leukocyte-depleted blood transfusions with infectious complications after cardiac surgery. *Surg Infect. (Larchmt)* 2002;3:127-33.
71. Cleemput I, Leys M, Ramaekers D, Bonneux L. Balancing evidence and public opinion in health technology assessments: the case of leukoreduction. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22:403-7.
72. Van Hulst M, Bilgin YM, van de Watering LM, et al. Cost-effectiveness of leukocyte-depleted erythrocyte transfusion in cardiac valve surgery. *Transfus Med.* 2005;15:209-17.
73. Warren O, Wallace S, Massey R, et al. Does systemic leukocyte filtration affect perioperative hemorrhage in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *ASAIO J.* 2007;53:514-21.
74. Lim HK, Anderson J, Leong JY, et al. What is the role of leukocyte depletion in cardiac surgery? *Heart Lung Circ.* 2007;16:243-53.

75. Gunaydin S, Ayrancioglu K, Dikmen E, et al. Clinical effects of leukofiltration and surface modification on post-cardiopulmonary bypass atrial fibrillation in different risk cohorts. *Perfusion*. 2007;22:279-88.
76. Bakhtiary F, Moritz A, Kleine P, et al. Leukocyte depletion during cardiac surgery with extracorporeal circulation in high-risk patients. *Inflamm Res*. 2008;57:577-85.
77. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, et al. Influence of acute preoperative plasmapheresis on platelet function in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1993;7:4-9.
78. Ford SM, Unsworth-White MJ, Aziz T, et al. Platelet pheresis is not a useful adjunct to blood-sparing strategies in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:321-9.
79. Wajon P, Gibson J, Calcroft R, Hughes C, Thrift B. Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative coronary artery bypass graft. *Anesth Analges*. 2001;93:536-42.
80. Boey SK, Ong BC, Dhara SS. Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1993;40:844-50.
81. Tomar AS, Tempe DK, Banerjee A, et al. Preoperative autologous plateletpheresis in patients undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth* 2003;6:136-42.
82. Christenson JT, Reuse J, Badel P, et al. Autologous platelet sequestration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:1083-9.
83. Davies GG, Wells DG, Sadler R, et al. Plateletpheresis and transfusion practice in heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1992;54:1020.
84. Li S, Ji H, Lin J, et al. Combination of acute preoperative plateletpheresis, cell salvage, and aprotinin minimizes blood loss and requirement during cardiac surgery. *J Extracorp Technol*. 2005;37:9-14.
85. Mohr R, Martinowitz U, Lavee J, et al. The hemostatic effect of transfusing fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:530-4.
86. Ferraris VA, Berry WR, Klingman RR. Comparison of blood reinfusion techniques used during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:433-40.
87. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;120:21-7.
88. Karkouti K, Beattie WS, Arellano R, et al. Comprehensive Canadian review of the off-label use of recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Circulation*. 2008;118:331-8.
89. Dunkley S, Phillips L, McCall P, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:836-44.
90. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med*. 1991;324:1565-74.
91. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications. *Perfusion*. 2002;17:199-204.

92. Ranucci M, Isgr o G, Cazzaniga A et al. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 1999; 14: 437 ± 42.
93. Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL. Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1211 ± 16.
94. Teoh KH, Young E, Bradley CA, Hirsh J. Heparin binding proteins. Contribution to heparin rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1993;88:II420-5.
95. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, et al. The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:505-14.
96. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, et al. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85:346-53.
97. Sabbagh AH, Chung GK, Shuttleworth P, Applegate BJ, Gabrhel W. Fresh frozen plasma: a solution to heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1984;37:466-8.
98. Heller EL, Paul L. Anticoagulation management in a patient with an acquired antithrombin III deficiency. *J Extracorp Technol*. 2001;33:245-8.
99. Levy JH, Despotis GJ, Szlam F, et al. Recombinant human transgenic antithrombin in cardiac surgery: a dose-finding study. *Anesthesiology*. 2002;96:1095-02.
100. Conley JC, Plunkett PF. Antithrombin III in cardiac surgery: an outcome study. *J Extracorp Technol* 1998;30:178-83.
101. Kanbak M. The treatment of heparin resistance with antithrombin III in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1999;46:581-5.
102. Williams MR, D'Ambra AB, Beck JR, et al. A randomized trial of antithrombin concentrate for treatment of heparin resistance. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:873-77.
103. Lemmer JH, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:213-7.
104. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, et al. More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost*. 1996;76:902-8.
105. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, et al. Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations. *Crit Care Med*. 2005;33:355-60.
106. Breitenstein A, Camici GG, Tanner FC. Tissue factor: beyond coagulation in the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118:159-72.
107. Krakow EF, Walker I, Lamy A, Anderson JA. Cardiac surgery in patients with haemophilia B: a case report and review of the literature. *Haemophilia*. 2009;15:108-13.
108. Roberts HR, Cromartie R. Overview of inhibitors to factor VIII and IX. *Prog Clin Biol Res*. 1984; 150:1-18.

109. Grandmougin D, Delolme MC, Reynaud J, Barral X. Off-pump myocardial revascularization in a diabetic patient with severe hemophilia B and impaired left ventricular function: hematological and operative strategies. *J Card Surg.* 2005;20:366-9.
110. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002;116:619-24.
111. Tellier Z, André MH, Polack B. Management of haemophilia A-inhibitor patients: clinical and regulatory perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Oct; 37(2):125-34.
112. Bolliger D, Sreeram G, Duncan A, et al. Prophylactic use of factor IX concentrate in a Jehovah's Witness patient. *Ann Thorac Surg.* 2009; 88: 1666-8.
113. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):922-34.
114. Council on Scientific Affairs Autologous blood transfusions. *JAMA.* 1986;256:2378-80.
115. Muscari F, Suc B, Vigouroux D, et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? *Transpl Int.* 2005; 18: 1236-9.
116. Zulim RA, Rocco M, Goodnight JE, et al. Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy. Is it safe? *Arch Surg.* 1993;128:206-11.
117. Davis M, Sofer M, Gomez-Marin O, Bruck D, Soloway MS. The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? *Br J Urol Int.* 2003; 91: 474-6.
118. Stoffel JT, Topjian L, Libertino JA. Analysis of peripheral blood for prostate cells after autologous transfusion given during radical prostatectomy. *Br J Urol Int.* 2005; 96: 313-5.
119. Mirhashemi R, Averette HE, Deepika K, et al. The impact of intraoperative autologous blood transfusion during type III radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1310-6.
120. Connor JP, Morris PC, Alagoz T, et al. Intraoperative autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* 1995;86:373-8.
121. Cole WH. The mechanisms of spread of cancer. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137:853-71.
122. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion.* 1995;35:760-8.
123. Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG, Frink R, Leidich RB. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology.* 1996; 47: 179-81.

124. Perseghin P, Viganò M, Rocco G, et al. Effectiveness of leukocyte filters in reducing tumor cell contamination after intraoperative blood salvage in lung cancer patients. *Vox Sang*. 1997; 72: 221-4.
125. Hansen E, Knuechel R, Altmeppen J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion*. 1999; 39: 608-15.
126. Boldt J, Kling D, von Bormann B, et al. Blood conservation in cardiac operations. Cell separation versus hemofiltration. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 97: 832-40.
127. Sutton RG, Kratz JM, Spinale FG, Crawford Jr FA. Comparison of three blood-processing techniques during and after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993; 56: 938-43.
128. Eichert I, Isgro F, Kiessling AH, Saggau W. Cell saver, ultrafiltration and direct transfusion: comparative study of three blood processing techniques. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 49: 149-52.
129. Daane CR, Golab HD, Meeder JH, Wijers MJ, Bogers AJ. Processing and transfusion of residual cardiopulmonary bypass volume: effects on haemostasis, complement activation, postoperative blood loss and transfusion volume. *Perfusion*. 2003; 18: 115-21.
130. Wiefferink A, Weerwind PW, van Heerde W, et al. Autotransfusion management during and after cardiopulmonary bypass alters fibrin degradation and transfusion requirements. *J Extracorp Technol*. 2007; 39: 66-70.
131. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 1994;331:1729-34.
132. Cheng D, Martin J, Shennib H, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 986-1001.
133. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 2008; 47: 1094-8.
134. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;9:105-11.
135. Pandey R, Grayson AD, Pullan DM, Fabri BM, Dihmis WC. Total arterial revascularisation: effect of avoiding cardiopulmonary bypass on in-hospital mortality and morbidity in a propensity-matched cohort. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:94-8.
136. Parolari A, Alamanni F, Polvani G, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:2121-5.
137. Provenzano SC, Stacey R, Newman DC, et al. A simple system to deliver blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1946-7.

138. McKay C. Perfusion approaches to blood conservation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 11(4):252-5.
139. El-Hamamsy I, Stevens LM, Pellerin M, et al. A prospective randomized study of diluted versus non-diluted cardioplegia (minicardioplegia) in primary coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg.* 2004;45:101-6.
140. Hayashida N, Isomura T, Sato T, et al. Minimally diluted tepid blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:615-21.
141. Menasche P, Fleury JP, Veyssie L, et al. Limitation of vasodilation associated with warm heart operation by a "mini-cardioplegia" delivery technique. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1148-53.
142. McCann UG, Lutz CJ, Picone L, et al. Whole blood cardioplegia (minicardioplegia) reduces myocardial edema after ischemic injury and cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2006; 38:14-21.
143. Albacker TB, Chaturvedi R, Al Kindi AH, et al. The effect of using microplegia on perioperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9:56-60.
144. Makdisi G, Wang I. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015;7(7):E166-E176.
145. Kılıc A, Bassam NS, Kılıc A, Whitson B. Initiation and management of adult venoarterial extracorporeal life support. *Ann Transl Med* 2017;5(4):67.
146. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:778-85.
147. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97(2):610–6.
148. Andrews J, Winkler AM. Challenges with Navigating the Precarious Hemostatic Balance during Extracorporeal Life Support: Implications for Coagulation and Transfusion Management. *Transfusion Medicine Reviews* 2016; 30:223–229.
149. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation—Hemostatic Complications. *Transfusion Medicine Reviews* 2015; 29:90–101.
150. Henríquez H, Kattan J, Chang M, et al. Blood component usage during extracorporeal membrane oxygenation: experience in 98 patients at a Latin-American tertiary hospital. *Int J Artif Organs* 2014; 37 (3): 233- 240.
151. Buscher H, Vukomanovic A, Benzimra M, et al. Blood and Anticoagulation Management in Extracorporeal Membrane Oxygenation for Surgical and Nonsurgical Patients: A Single-Center Retrospective Review *J Cardiothor and Vasc Anesth* 2017;31:869–875.
152. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support, General Guidelines for all ECLS Cases , Extracorporeal Life Support Organization(ELSO), Version

1:1. April 2009 Ann Arbor, MI; www.else.org

153. Lequier L, Annich G, Al-Ibrahim O, Bembea M, Brodie D, Brogan T, et al. ELSO anticoagulation guideline; 2014:1–17 [<https://www.else.org/portals/0/files/elseanticoagulationguideline8-2014-table-contents.pdf>].
154. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Critical Care* 2015; 19:431.
155. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Leger P, et al. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36(5):1404–11.
156. Sy E, Sklar MC, Lequier L, et al. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care* 2017; 39: 87–96.
157. Raiten JM, Wong ZZ, Spelde A, et al. Anticoagulation and Transfusion Therapy in Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2017; 31:1051–1059.
158. Niebler RA, Punzalan RC, Marchan M, Lankiewicz MW. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:98-102.
159. Anselmi A, Guinet P, Ruggieri VG, et al. Safety of recombinant factor VIIa in patients under extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan; 49(1):78-84.
160. Swaminathan M, Shaw AD, Greenfield RA, Grichnik KP. Fatal thrombosis after factor VII administration during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:259-60.
161. Vohra HA, Whistance R, Modi A, et al. The Inflammatory Response to Miniaturised Extracorporeal Circulation: A Review of the Literature. *Mediators Inflammation* 2009, Article ID 707042, doi:10.1155/2009/707042.
162. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. The “benefits” of the mini-extracorporeal circulation in the minimal invasive cardiac surgery era. *J Cardiol* 2014; 63: 391–396.
163. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:11-7.
164. Gerritsen WB, van Boven WJ, Wesselink RM, et al. Significant reduction in blood loss in patients undergoing minimal extracorporeal circulation. *Transfusion Medicine*, 2006; 16: 329-34.
165. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, et al. Is minimized extracorporeal circulation ef-

- fective to reduce the need for red blood cell transfusion in coronary artery bypass grafting? Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1450-3.
166. Benedetto U, Ng C, Frati G, et al. Miniaturized extracorporeal circulation versus off-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of randomized controlled trials *Int J Surg* 2015; 14:96e104.
 167. Folliguet TA, Villa E, Vandeneiden F, Laborde F. Coronary artery bypass graft with minimal extracorporeal circulation. *Heart Surg Forum*. 2003;6:297-301.
 168. Immer FF, Ackermann A, Gygax E, et al. Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1515-21.
 169. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra system or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J*. 2006;151:98.
 170. Kofidis T, Baraki H, Singh H, et al. The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage. *Perfusion*. 2008;23:147-51.
 171. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139(5):1162-9.
 172. Svitek V, Lonsky V, Mandak J, et al. No clear clinical benefit of using mini-invasive extracorporeal circulation in coronary artery bypass grafting in low-risk patients. *Perfusion*. 2009;24:389-95.
 173. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1396-400.
 174. Pappalardo F, Corno C, Franco A, et al. Reduction of hemodilution in small adults undergoing open heart surgery: a prospective, randomized trial. *Perfusion*. 2007;22:317-22.
 175. Bevilacqua S, Matteucci S, Ferrarini M, et al. Biochemical evaluation of vacuum-assisted venous drainage: a randomized, prospective study. *Perfusion*. 2002;17:57-61.
 176. Durandy Y. The impact of vacuum-assisted venous drainage and miniaturized bypass circuits on blood transfusion in pediatric cardiac surgery. *ASAIO J*. 2009 Jan-Feb; 55(1):117-20.
 177. Borrelli U, Al-Attar N, Detroux M, et al. Compact extracorporeal circulation: reducing the surface of cardiopulmonary bypass to improve outcomes. *Surg Technol Int*. 2007;16:159-66.
 178. Wang S, Woitas K, Clark JB, Myers JL, Undar A. Clinical real-time monitoring of gaseous microemboli in pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2009;33:1026-30.

179. Win KN, Wang S, Undar A. Microemboli generation, detection and characterization during CPB procedures in neonates, infants, and small children. *ASAIO J.* 2008;54:486-90.
180. Norman MJ, Sistino JJ, Acsell JR. The effectiveness of low-prime cardiopulmonary bypass circuits at removing gaseous emboli. *J Extracorpor Technol.* 2004;36:336-42.
181. Willcox TW. Vacuum-assisted venous drainage: to air or not to air, that is the question. Has the bubble burst? *J Extracorpor Technol.* 2002;34:24-8.
182. Willcox TW, Mitchell SJ, Gorman DF. Venous air in the bypass circuit: a source of arterial line emboli exacerbated by vacuum-assisted drainage. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1285-9.
183. Carrier M, Cyr A, Voisine P, et al. Vacuum-assisted venous drainage does not increase the neurological risk. *Heart Surg Forum.* 2002;5:285-8.
184. Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, Blackburn N, Stump DA. Does vacuum-assisted venous drainage increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg.* 2002;74:2132-7.
185. Mathews RK, Sistino JJ. In-vitro evaluation of the hemolytic effects of augmented venous drainage. *J Extracorpor Technol.* 2001;33:15-8.
186. Cirri S, Negri L, Babbini M, et al. Haemolysis due to active venous drainage during cardiopulmonary bypass: comparison of two different techniques. *Perfusion.* 2001;16:313-8.
187. Ranucci M, Balduini A, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. A systematic review of biocompatible cardiopulmonary bypass circuits and clinical outcome. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1311-9.
188. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:892-7.
189. Raman JS, Hata M, Bellomo R, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass for high risk adult cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 2003;26:753-7.
190. Zahoor M, Abbass S, Khan AA, Ahmad SA. Modified ultrafiltration: role in adult cardiac surgical haemostasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19:49-54.
191. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation.* 2001;104:I253-9.
192. Tallman RD, Dumond M, Brown D. Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2002;17:111-5.
193. Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999;13:285-91.
194. Scher KS, Coil JA. Effects of oxidized cellulose and microfibrillar collagen on infection. *Surgery.* 1982;91:301-4.

195. Sirlak M, Eryilmaz S, Yazicioglu L, et al. Comparative study of microfibrillar collagen hemostat (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:666-70.
196. Robicsek F. Microfibrillar collagen hemostat in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1228.
197. Ortel TL, Mercer MC, Thames EH, Moore KD, Lawson JH. Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. *Ann Surg.* 2001;233:88-96.
198. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg.* 2007;205:256-65.
199. Oz MC, Cosgrove DM, Badduke BR, et al. Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1376-82.
200. Nasso G, Piancone F, Bonifazi R, et al. Prospective, randomized clinical trial of the FloSeal matrix sealant in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1520-6.
201. The CoStasis Multi-center Collaborative Writing Committee A novel collagen-based composite offers effective hemostasis for multiple surgical indications: results of a randomized controlled trial. *Surgery.* 2001;129:445-50.
202. Codispoti M, Mankad PS. Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:200-5.
203. Lumsden AB, Heyman ER. Prospective randomized study evaluating an absorbable cyanoacrylate for use in vascular reconstructions. *J Vasc Surg.* 2006;44:1002-9.
204. Glickman M, Gheissari A, Money S, Martin J, Ballard JL. A polymeric sealant inhibits anastomotic suture hole bleeding more rapidly than gelfoam/thrombin: results of a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2002;137:326-32.
205. Coselli JS, Bavaria JE, Fehrenbacher J, et al. Prospective randomized study of a protein-based tissue adhesive used as a hemostatic and structural adjunct in cardiac and vascular anastomotic repair procedures. *J Am Coll Surg* 2003;197:243-53.
206. LeMaire SA, Ochoa LN, Conklin LD, et al. Nerve and conduction tissue injury caused by contact with BioGlue. *J Surg Res.* 2007;143:286-93.
207. LeMaire SA, Carter SA, Won T, et al. The threat of adhesive embolization: BioGlue leaks through needle holes in aortic tissue and prosthetic grafts. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:106-11.
208. LeMaire SA, Schmittling ZC, Coselli JS, et al. BioGlue surgical adhesive impairs aortic growth and causes anastomotic strictures. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1500-6.
209. Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:509-14.

210. Gu R, Sun W, Zhou H, et al. The performance of a fly-larva shell-derived chitosan sponge as an absorbable surgical hemostatic agent. *Biomaterials*. 2009;31:1270-7.
211. Xie H, Teach JS, Burke AP, et al. Laparoscopic repair of inferior vena caval injury using a chitosan-based hemostatic dressing. *Am J Surg*. 2009;197:510-4.
212. Millner RW, Lockhart AS, Bird H, Alexiou C. A new hemostatic agent: initial life-saving experience with Celox (chitosan) in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:e13-4.
213. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, et al. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1996;93:2014-8.
214. Hattori T, Khan MM, Colman RW, Edmunds LH. Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:707-13.
215. Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;106:828-33.
216. Tatar H, Cicek S, Demirkilic U, et al. Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:659-61.
217. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, et al. Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:575-80.
218. Abrishami A, Chung F, Wong J. Topical application of antifibrinolytic drugs for on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2009;56:202-12.
219. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamothu BK. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med*. 2009;7:37.
220. Maddux FW, Dickinson TA, Rilla D, et al. Institutional variability of intraoperative red blood cell utilization in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med Qual*. 2009;24:403-411.
221. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007;47:1468-80.
222. Vlaar AP, In der Maur AL, Binnekade JM, Schultz MJ, Juffermans NP. Determinants of transfusion decisions in a mixed medical-surgical intensive care unit: a prospective cohort study. *Blood Transfus*. 2009;7:106-10.
223. Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:695-701.
224. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, et al. Blood transfusion reduction in cardiac surgery: multidisciplinary approach at a community hospital. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:532-9.
225. Reddy SM, Talwar S, Velayudam D, et al. Multi-modality blood conservation strategy in open-heart surgery: an audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:480-2.

BÖLÜM 3

ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIMDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Neslihan ALKIŞ

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

Uz. Dr. Ahmet Onat BERMENDE

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Reyhan POLAT

*S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği*

Doç. Dr. Melda TÜRKOĞLU

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı*

Doç. Dr. Dilek YAZICIOĞLU

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Kliniği*

Doç. Dr. Çiğdem YILDIRIM GÜÇLÜ

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı*

3. ANESTEZİ VE YOĞUN BAKIMDA TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

3.1. AMAÇ

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

3.2. YÖNTEM

Anesteziyoloji ve yoğun bakımda kan transfüzyonu ile ilgili sorular tespit edildikten sonra ilgili tıbbi literatür araştırılmıştır. Kılavuzun sunumu bir sorunun ortaya konulması ve bu soru ile ilgili önerinin ve kanıt düzeyinin belirtilmesinin ardından konu ile ilgili kanıtların tartışılması şeklindedir. Kanıtlar, GRADE system ile Atkins ve ark. çalışmalarına göre kıymetlendirilmiştir (1). Kılavuzun önerileri elektif ya da acil cerrahi işlemlerde erişkin ve çocuklara (yenidoğan hariç) yapılan kan transfüzyonları ile ilgilidir. Anestezi ve Yoğun Bakımda Kan Kullanım Kılavuzu preoperatif, intraoperatif, postoperatif dönem ve yoğun bakım olarak 4 bölüme ayrılmıştır.

3.3. ANESTEZİ ÖNCESİ KAN TRANSFÜZYONU ODAKLI DEĞERLENDİRME

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

ÖNERİ

Anestezi öncesi preoperatif 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**).

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

3.3.1. Hemostatik fonksiyon

SORU: Hemostatik fonksiyonun değerlendirilmesi için hangi kanama testleri yapılmalıdır?

ÖNERİ (6-8)

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

- Hastanın öyküsünde spontan kanama, travma sonrası kanama, ameliyat sonrası kanama, antikoagülan ve antiagregan ilaç kullanımını sorgulanmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Kanama öyküsü negatif ise kanama testleri gerekli değildir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Ameliyattan veya invazif girişimlerden önce (tanısal endoskopiler hariç) trombosit sayımı yapılması tavsiye edilir.
- Kanama öyküsü pozitif ise veya klinik olarak belirgin bir bozukluk varsa (karaciğer, böbrek hastalığı gibi) ayrıntılı kanama testleri yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

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

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

ÖNERİ (25-29,30,31)

- Faktör eksikliği tespit edilen hastalarda, eksik olan faktörün replasmanı yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IA**).
- Kardiyovasküler cerrahide profilaktik TDP kullanımı önerilmez (**Kanıt düzeyi: IIB**).

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

SORU: Trombositopenisi olan hastaya profilaktik trombosit verilmeli midir?

ÖNERİ (32-39)

- 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**).
- Beyin cerrahisi, göz cerrahisi gibi kritik bölgelerin ameliyatlarından önce trombosit sayısı $100 \times 10^9 / L$ altında ise profilaktik trombosit verilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda kanama riski yüksekse profilaksi yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

SORU: Trombositopenisi olan hastada kanamanın tedavisi amacı ile trombosit hangi koşullarda verilmelidir?

ÖNERİ (32-34,38,40-42)

- Kanayan cerrahi hastada trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altında ise genellikle trombosit verilmesi gerekir. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin üstünde ise nadiren trombosit vermek gerekir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Masif transfüzyonda transfüze edilen eritrosit hacmi hasta kan hacminin iki katını geçtiğinde trombosit sayısının $50 \times 10^9/L$ olması istenir; bu nedenle aktif kanaması olanlarda ise trombosit sayısı $75 \times 10^9/L$ değerinin üzerine çıkarılmalıdır. Multitravma hastalarında ve santral sinir sisteminin lezyonlarında daha yüksek trombosit sayısı önerilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda kanama varsa, altta yatan nedenin tedavisi ve koagülasyon faktörlerinin yükseltilmesinin yanı sıra trombosit sayısını $50 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde tutulması akılcı olabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

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**).

Trombosit sayısının $150 \times 10^9/L$ 'nin altında olması trombositopenidir. Dolaşan trombositlerin fonksiyonunun bozuk olması trombastenidir. Trombositopeni veya trombasteni hafif cilt kanamalarından fatal kanamalara varan değişik derecelerde kanamalara neden olabilir (11, 12,17, 21, 43). Kanama için standart risk taşıyan hastalarda trombosit transfüzyon eşiğinin $20 \times 10^9/L$ ve, antikoagülan tedavi alıyorsa, $50 \times 10^9/L$ olması gerektiği savunulmaktadır, ancak santral kateter yerleştirilmesi sırasında trombosit sayısı $>50 \times 10^9/L$ olduğunda da minor kanama olduğu bildirilmiştir (44,45). Girişimsel işlemler sırasında trombosit transfüzyonu ile ilgili tüm bu kanıtlar karşılaştırmalı araştırmalara ait değildir ve/veya uzman görüşüdür.

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

ÖNERİ (38, 32,46-51)

- İnhibitörlü Hemofili A ve B hastalarında perioperatif profilaksi veya kanama tedavisinde (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Edinsel hemofilide, edinsel Faktör VII eksikliğinde (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Trombosit transfüzyonuna dirençli Glanzmann trombastenisinde (herediter trombosit fonksiyon bozukluğu, GPIIb IIIa eksiktir) kullanılır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Rekombinan Aktive Faktör VII ile ilgili araştırmalarda kan kaybı, transfüzyon ihtiyacı ve tromboembolik olaylar araştırılmıştır. Bu araştırmaların hasta sayıları yeterli değildir ve majör

kanamalarda hemostatik ilaç olarak etkinliği gösterilememiştir (48,56,43,52). Arteriyel tromboembolik komplikasyonlar nedeni ile kullanımını her hastada ayrı değerlendirilmelidir (49,57,46,53).

SORU: Desmopresin kullanım endikasyonu nedir?

ÖNERİ (54-58)

- Kalıtsal kanama bozukluğu olmayan hastalarda kullanımını destekleyecek kanıt yoktur (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kardiyak cerrahide allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaz (**Kanıt düzeyi: IA**).
- İntravenöz desmopresin uygulanmasından sonra von Willebrand faktör, faktör VIII ve plasminojen düzeyi artar (**Kanıt düzeyi: IA**).

Desmopresin kullanımının perioperatif kan kaybını azalttığı gösterilmemiştir. Rutin kullanımı önerilmemektedir.

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**).

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

Kalıtsal kanama bozukluklarında cerrahiden önce önerilen faktör tedavisi (62);

Eksik Faktör	Hemostatik Kan Düzeyi	Doz	Taze Donmuş Plazma (ml/kg)
Fibrinojen	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 Konsantresi 20-30 İÜ/kg	15-20
Faktör XI	5-10 İÜ	15-20 İÜ/kg	15-20

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

Trombosit fonksiyonunu inhibe eden aspirin, klopidogrel, dipiridamol, tiklopidin, abciximab gibi ilaçların yanı sıra, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların da anti-platelet etkileri vardır.

ÖNERİ (63)

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

SORU: Aspirin, Klopidogrel kullanan hastaya yaklaşım nasıl olmalıdır?

Yakın zamanda inme geçiren veya son 12 ay içinde ilaç salınlı stent, son 6 hafta içinde metal stent uygulanan hastalar da ise klopidogelin kesilmesi ve kesilmesinin zamanlaması tromboz riski ve kanama riski arasındaki denge her hastada ayrı ayrı değerlendirilerek uygulanmalıdır.

ÖNERİ (64-71)

- Antiagregan ve antiinflamatuvar ilaçların etkisi geri döndürülemez bu nedenle planlanan cerrahiden belirli süre önce kesilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- 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**).
- Koroner arter cerrahisinde klopidogrel en az 5 gün önce kesilmeli (**Kanıt düzeyi: IA**).

Aspirin, Klopidogrel

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

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

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

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

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

ÖNERİ (77)

GP IIb/IIIa inhibitörüne bağlı trombositopatisi olan hastalarda acil cerrahi girişim sıra-

sında çok sayıda trombosit konsantrisi vermek gerekebilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Abciximab, epitifibatid ve tirofiban, glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerini bloke eder ve fibrinojen 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 kullanılırken her tür nöroaksiyal blok kontrendikedir (79).

SORU: Oral antikoagülan kullanan hastada yaklaşım nasıl olmalıdır?

ÖNERİ (38, 60,77,78,80-84)

- Oral antikoagülan tedavi (varfarin) ameliyattan en az 4 gün önce kesilmeli ve PT, INR'nin normale dönmesi K vitamini ile sağlanmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Acil cerrahi girişimler için hastalara protrombin kompleksi (PCC) verilmesi ilk seçenektir. Buna olanak yoksa taze donmuş plazma verilebilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

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

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

ÖNERİ (65,86-89)

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

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

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**).

3.3.2. Anemi

Dünya Sağlık Örgütü anemiye erkeklerde <13 g/ dl hemoglobin, kadınlarda <12g/dl hemoglobin olarak tanımlamıştır.

Akut kan kaybı

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

Kronik anemi

Aneminin non-spesifik bulguları: Yorgunluk, baş dönmesi, nefes darlığı, baş ağrısı, bileklerde şişlik, anjinanın şiddetinin artmasıdır. Altta yatan hastalığa ait şikâyetler olabilir. Beslenme yetersizliği, ilaç kullanımı, hemoglobinopatilerle ilgili aile öyküsü, enfeksiyona ait şikâyetler, obstetrik hikâye, vajinal kanama, hipermenore, diş eti kanaması, üriner kanama, epistaksis, purpura, diyare, üst gastrointestinal kanama, melena, kilo kaybı pre-anestezik değerlendirilmede sorgulanmalıdır.

Muayenede; soluk müköz membranlar, takipne, taşikardi, boyun ven dolgunluğu, kalpte üfürümler, bileklerde ödem, postural hipotansiyon, stomatit, sarılık, purpura, ekimoz, lenfadenopati, hepatosplenomegali, bacaklarda ülserler, kemik deformiteleri ve nörolojik bulgular araştırılmalıdır. Öykü ve muayenenin ardından kan sayımı yapılır. Anemi tespit edilen hastanın etiolojisinin araştırılması ve tedavi planlanması için hematolog/dahiliye uzmanı/gastroenterolog ile birlikte değerlendirilir.

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 ve hacim genişleticileri içerir (**Kanıt düzeyi: IC**).

Anemiye özel ilgi gösterilmesinin nedeni preoperatif aneminin, ameliyat olan hastalarda istenmeyen sonuçların ortaya çıkması için, bağımsız risk faktörü olmasıdır (96-138). Bu konuda kardiyak ve non-kardiyak cerrahideki mevcut kanıtlar bu sorunla ilgili iyi kanıt temeli oluşturmaya yeterlidir. Aneminin bir sonucu olarak perioperatif kan transfüzyonu ihtimali artmaktadır. Perioperatif kan transfüzyonu özellikle kardiyak cerrahide hastanede kalma süresinin uzaması, mortalite ve yara enfeksiyonu, sepsis, veya pnömoni riskinin artması ile sonlanabilir. Non-kardiyak cerrahide ise transfüzyon ile mortalite arasında hem ilişki bulan hem de bulamayan araştırmalar mevcuttur (138-165).

SORU: Preoperatif aneminin düzeltilmesi için neler yapılmalıdır?

ÖNERİ (7,62)

- Kardiyak veya non-kardiyak cerrahi planlanan hastalarda, kan transfüzyonunu azaltmak için anemi değerlendirilmeli, tedavi edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Majör cerrahi girişimden önce hastanın durumu, preoperatif hemoglobin düzeyi ve demir depoları optimize edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Transfüzyon ihtiyacının değerlendirilmesi

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?

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

SORU: Akut kan kaybında kan transfüzyonu önerileri nelerdir?

ÖNERİ (4,41,54,166-189)

Anemi yoksa;

- %15'den az kan kaybında transfüzyon ihtiyacı olmaz (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kan kaybı %15-30 arasında olduğunda transfüzyon sadece daha önceden anemi veya kardiyopulmoner hastalık varsa endikedir (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kan kaybı %30-40 olduğunda daha önceden sağlıklı olan bireylerde de transfüzyon ihtiyacı olur (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kan kaybı %40'ı aştığında transfüzyon zorunludur (**Kanıt düzeyi: IC**).
- 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;

- Kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda hemoglobin konsantrasyonu <7g/ dl olduğunda kan transfüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kardiyovasküler hastalığı olanlarda hemoglobin konsantrasyonu <10 g/dl olduğunda kan transfüzyonu kararı hastanın yetersiz oksijenizasyon riskine bağlı olarak yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IC**).

Hemoglobin değeri 7 g/dl'nin altında iken transfüzyon yapılması ile ilgili kanıtlar yeterlidir ve bu uygulama yaygın kabul görmüştür. Ancak 7-10 g/dl arasında transfüzyon kararı vermeden önce sadece hemoglobin değerinin değil aynı zamanda genel klinik durum ve alternatif tedavilerin değerlendirilmesi gereklidir. Hastada yetersiz oksijen sunumunun klinik ve biyokimyasal işaretleri aranmalıdır. Hemoglobinin düşme hızı, intravasküler volüm durumu, hipotansiyon, sıvıya yanıtız taşikardi, laktat yüksekliği, düşük pH, düşük santral venöz ve miks venöz oksijen satürasyonu dikkate alınması gereken bulgulardır. Komorbiditesi olmayan hastada 7 g/dl transfüzyon için eşik hemoglobin değeri kabul edilebilir. Koroner kalp hastalığı ya da kalp cerrahisi sonrası transfüzyon için hemoglobin eşiği belirsizdir ve muhtemelen daha yüksek eşik değerler, (8 g/dl hemoglobin eşiği) kabul edilmelidir.

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

Planlanan ameliyat için gerekli olan kan miktarı her hastanenin daha önceden hazırlamış olduğu Maksimum Cerrahi Kan İstem Şemalarından tespit edilir.

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**).

SORU: Otolog kan bağıışı 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**).

Otolog kan donasyonu endikasyonları (Kanıt düzeyi: IC).

- Nadir kan grubu olan hastalar,
- Birçok alloantikoru olan hastalar,
- Özel nedenlerle allojenik transfüzyonu reddeden hastalar,
- Çocuklarda skolyoz cerrahisi,
- Kanama diyatezi olan ancak planlı cerrahi sırasında kanaması olmayan hastalar.

Otolog kan donasyonu kontraendikasyonları (Kanıt düzeyi: IC).

- Lökositöz, bakteriyemi veya idrar kateteri varlığı gibi enfeksiyon riskinin olması,
- Unstabil anjina,

- Siyanotik kalp hastalığı,
- Aorta darlığı,
- Serebrovasküler hastalık,
- Kontrolsüz hipertansiyon,
- Epilepsi (Bkz. Bölüm 11).

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

SORU: Eritropoetin kullanımı ile ilgili yaklaşım nedir?

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

3.3.3. Pediatrik Hastalar

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

Transfüzyon ihtiyacını azaltmak için aneminin erken tanınması ve tedavisi gereklidir. Çocuklarda kan transfüzyonu kararı sadece hemoglobin konsantrasyonuna bakılarak verilmemeli, hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. Volüm yüklenmesi riski olan çocuklarda tam kan yerine eritrosit kullanılmalıdır.

Pediyatrik hasta da anemi hastanın yaş grubuna göre olması gerekenin altında hemoglobin konsantrasyonuna sahip olmasıdır. Aşağıda yaşlara göre ortalama hemoglobin değerleri izlenmektedir.

Term yenidoğan:	18 g/ dl
3 Ay- 6 Yaş	: 11-12 g/ dl
7- 13 Yaş	: 13 g/ dl
14 yaş üstü	: Erişkin değerleri

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

KAYNAKLAR

1. Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res.* 2005; 5(1):25.
2. Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 695-701.
3. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol.* 2008; 140: 496-504.
4. 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.
5. Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg.* 2005; 101: 1858-61.
6. Zahreddine I, Atassi K, Fuhrman C, et al. Impact of prior biological assessment of coagulation on the hemorrhagic risk of fiberoptic bronchoscopy. *Rev Mal Respir.* 2003; 20: 341-6.
7. Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET). Valutazione del rischio emorragico in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici o procedure invasive. *SISET;* 2007.
8. Waters JH. Perioperative Blood Management. *A Physician's Handbook.* 1st Ed, Bethesda, MD, AABB; 2006.
9. Federici AB, Castaman G, Thompson A, et al. Von Willebrand disease: clinical management. *Haemophilia.* 2006; 12: 152-8.
10. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (vWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008; 14: 171-232.
11. Dillon JF, Simpson KJ and Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994; 9: 269-71.
12. Fisher NC and Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy--a prospective audit. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 481-5.
13. Foster PF, Moore LR, Sankary HN, Hart ME, Ashmann MK, Williams JW. Central venous catheterization in patients with coagulopathy. *Arch Surg.* 1992; 127:273-5.
14. Howard SC. Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA.* 2000 284: 2222-4.
15. Mainwaring CJ, Natarajan A, Peckham C, et al. Untreated thrombocytopenia and lumbar puncture-related bleeding risk at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia

- (ALL). In: Poster Presentations, Conference of the British Society for Haematology; April 27–30 1998; Glasgow, Scotland.
16. Martin JH, Rosser CJ, Linebach RF, McCullough DL, Assimos DG. Are coagulation studies necessary before percutaneous nephrostomy? *Techniques in urology*. 2000; 6: 205-7.
 17. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol*.1990; 94: 747-53.
 18. Misra S, Gyamlani G, Swaminathan S, et al. Safety and diagnostic yield of transjugular renal biopsy. *J Vasc Interv Radiol*. 2008; 19: 546-51.
 19. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with 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. Rebullà 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. Rebullà P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol*. 2001; 8: 249-54.
36. Tosetto A, Balduino 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.
39. 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.
40. Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol*. 2002; 118: 677-82.
41. British Committee for Standard in Haematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. 2006; 135: 634-41.
42. Lev M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2004; 124: 567-76.
43. Darcy MD, Kanterman RY, Kleinhoffer MA, et al. Evaluation of coagulation tests as predictors of angiographic bleeding complications. *Radiology*. 1996; 198: 741-4.
44. Tercan F, Ozkan U, Oguzkur L. US-guided placement of central vein catheters in patients with disorders of hemostasis. *Eur J Radiol*. 2008; 65: 253-6.
45. Carless PA, Stokes BJ, Moxey AJ, et al. Desmopressin use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Sys Rev*. 2004; 1: CD 001884.
46. Gringeri A. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con inibitori dei fattori plasmatici della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2004

47. Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006; 133: 591-605.
48. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders: review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004; 10: 593-628.
49. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Mannucci PM. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35: 349-55.
50. Santagostino E. Linee guida per la terapia sostitutiva dell'emofilia e dei difetti ereditari della coagulazione. Associazione Italiana dei Centri Emofilia, 2003.
51. 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.
52. Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2: CD005011.
53. Leebeek FWG, Eikenboom HCJ. Recombinant factor VIIa: plaatsbepaling in de hematologische praktijk. *Ned Tijdschrift voor Hematologie*. 2008; 5: 166-74.
54. Mannucci PM. Desmopressin: an historical introduction. *Haemophilia*. 2008; 14 (Suppl 1): 1-4.
55. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol*. 2007; 82: 731-5
56. Cattaneo M. The use of desmopressin in open-heart surgery. *Haemophilia*. 2008; 14 (Suppl 1): 40-7.
57. Ozkizacik E, Islamoglu F, Posacioglu H, Yagdi T, Basarir S, Omay SB. Desmopressin usage in elective cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2001;42: 741-7.
58. Laupacis A, Fergusson D, ISPOI Investigators. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg*. 1997; 85: 1258-67.
59. German Medical Association. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives. 4th revised edition; 2009.
60. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2009; 7: 325-34.
61. Hathaway WE, Goodnight SH Jr. *Malattie dell'Emostasi e Trombosi*. Milano, McGraw-Hill Companies Italia; 1994.
62. Liumbruno GM et al. *Blood Transfus*. 2011; 9: 19-40
63. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current concepts of hemostasis: implication for therapy. *Anesthesiology*. 2004; 100: 722-30.

64. Segal JB, Dzik WH. Transfusion Medicine/ Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005; 45: 1413-25.
65. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin®): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1115-24.
66. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guidelines on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34: 73-92.
67. Lecompte T, Hardy F. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. *Can J Anesth*. 2006; 53: S103-16.
68. Gresele P. Perioperative handling of antiplatelet therapy: watching the two sides of the coin. *Intern Emerg Med*. 2009; 4: 275-6.
69. Di Minno NMD, Prisco D, Ruocco AL, et al. Perioperative handling of patients on antiplatelet therapy with need for surgery. *Intern Emerg Med*. 2009; 4: 279-88.
70. Fijnheer R, Urbanus RT, Nieuwenhuis HK, Staken van gebruik van acetylsalicylzuur vóór een operatie meestal niet nodig. *Ned Tijdschr Geneeskunde*. 2003; 147: 21-25.
71. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008; 48:2S-30S.
72. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005; 257: 399-414.
73. Krishnan B, Shenoy NA and Alexander M. Exodontia and antiplatelet therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66: 2063-6.
74. Slappendel R, Weber EWG, Benraad B, Dirksen R, Bugter MLT. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19: 829-31.
75. Robinson CM, Christie J, Malcolm-Smith N. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1993; 8: 607-10.
76. An HS, Mikhail WE, Jackson WT, Tolin B, Dodd GA. Effects of hypotensive anesthesia, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and polymethylmethacrylate on bleeding in total hip arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 1991; 6: 245-50.
77. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 901-8.
78. NIH - Consensus Conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *JAMA*. 1985; 253: 551-3.
79. Richtlijn Neuraxisblokkade en antistolling NVA. 2004.
80. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Transfus Med*. 1992; 2: 57-63.

81. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Gefrorenes Frischplasma. In: Leitlinien zur herapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Revision 2003). Köln, Deutscher Ärzte-Verlag; 2003.
82. Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 389-96.
83. 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.
84. Dzik WH. The NHLBI Clinical Trials Network in transfusion medicine and hemostasis: an overview. *J Clin Apher*. 2006; 21: 57-9.
85. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6-suppl):299S-339S.
86. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth*. 2002; 49 (Suppl): S11-25.
87. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular- weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1319-26.
88. Cohen AT, Hirst C, Sherril B, et al. Meta-analysis of trials comparing ximelagatran with low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Br J Surg*. 2005; 92: 1335-44.
89. O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, et al. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1362-6.
90. Tsen LC, Segal S, Pothier M, et al. Alternative medicine use in presurgical patients. *Anesthesiology*. 2000; 93: 148-51.
91. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA*. 2001; 286: 208-16.
92. German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol*. 1995; 76: 518.
93. Gottschall JL. *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook*. 8th ed., Bethesda, Maryland: AABB; 2005.
94. Shander A, Goodnough LT. Objectives and limitations of bloodless medical care. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13: 462-70.
95. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26: 722-9.
96. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. (2001). Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 769-76.

97. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion*. 2007; 47: 1468-80.
98. Koch CG, Weng Y-s, Zhou SX, et al. Prevalence of risk factors and not gender per se, determines short- and long-term survival after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17: 585-93.
99. Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2007; 116: 471-79.
100. Lee R-J, Shih K-N, Lee S-H, et al. Predictors of long-term outcomes in patients after elective stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2007; 22: 99-103.
101. Parr KG, Patel MA, Dekker R, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003; 17: 176-81.
102. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly 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, Paranandi 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.
123. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion.* 2008; 48: 666-72.
124. Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon.* 2003; 51: 17-21.
125. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2004; 110: 271-7.
126. Reinecke H. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2003; 24: 2142-50.

127. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, and Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110: 574-81.
128. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002; 42: 812-8.
129. Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GMJM, et al. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1196-200.
130. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma*. 2002; 16: 39-44.
131. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL. Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion*. 2003; 43: 1717-22.
132. Lunn JN, Elwood PC. Anaemia and surgery. *BMJ*. 1970; 3: 71-3.
133. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*. 1998; 105: 380-4.
134. Rogers SO, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, and Zinner MJ, Khuri SF. Multi-variable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 1211-21.
135. Saleh E, McClelland DBL, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*. 2007; 99: 801-8.
136. Stoller ML, Wolf JS, St Lzein MA. Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. *J Urol*. 1994; 152:1977-81.
137. Wu W-C, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Pre operative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007; 297:2481-8.
138. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*. 2006; 34: 1608-16.
139. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 1650-7.
140. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005; 27: 592-8.

141. Leal-Noval SR. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients 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.
158. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, Litvan H, Rosseel PM, Bouza E. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Critical Care*. 2009; 13: R80-R80.
159. Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 13-20.
160. Olsen MA, Sundt TM, Lawton JS, et al. Risk factors for leg harvest surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126: 992-9.
161. Rogers MAM, Blumberg N, Heal JM, Hicks GL. Increased risk of infection and mortality in women after cardiac surgery related to allogeneic blood transfusion. *J Womens Health*. 2007; 16: 1412-20.
162. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75: 472-8.
163. Koch CG, Li L, David R, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1747-56.
164. García-Alvarez F, Al-Ghanem R, García-Alvarez I, López-Baisson A, Bernal M. Risk factors for postoperative infections in patients with hip fracture treated by means of Thompson arthroplasty. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 50: 51-5.
165. Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, Van Der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1416-21.
166. BuSaba NY, Schaumberg DA. Predictors of prolonged length of stay after major elective head and neck surgery. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1756-63.
167. Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Int Care Med*. 1999; 25: 1044-60.
168. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus*. 2009; 7: 49-64.
169. Madjdpour C, Spahn DR, Weiskopf RB. Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance. *Crit Care Med*. 2006; 34: S102-8.

170. 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.
171. Spahn DR, Dettori N, Kocian R, Chassot PG. Transfusion in the cardiac patient. *Crit Care Clin*. 2004; 20: 269-79.
172. Welte M, Hable O. Die Indication zur perioperativen Transfusion von Erythrozyten. *Anästhesiologie Intensivmedizin*. 2005; 3: 73-83.
173. Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative blood transfusions. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist*. 2005; 54: 67-80.
174. Wardrop CA, Holland BM, Jones JG. Consensus on red cell transfusion. *BMJ*. 1995; 311: 962-3.
175. 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.
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. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ et al. Clinical Practice Guidelines from the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016 Nov 15; 316(19):2025-2035. doi: 10.1001/jama.2016.9185
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. İNTRAOPERATİF KAN KULLANIM KILAVUZU

3.4.1. Hastaya kan transfüzyonu yapılırken uyulması gereken prensipler nelerdir?

- Onam formu ile hastanın yazılı oluru alınmalıdır.
- Yatak başında, torbadaki kan veya kan bileşenlerinin etiketinde yazılı ABO ve Rh grubu ile hastanınkinin aynı olup olmadığı, çapraz karşılaştırma etiketi ve son kullanma tarihi kontrol edilmelidir.
- Hastada hipotermi oluşmasını önlemek amacıyla; masif kanama, exchange transfüzyon, soğuk aglutininlerin varlığı durumunda kan transfüzyonundan önce kan 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 koşullarda saklanmayan ve zamanında kullanılmayan kan ve kan bileşeni imha için kan merkezine gönderilmelidir.

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

Akut normovolemik hemodilüsyon:

ÖNERİ

- Normovolemi, alınan her ml kan için 2-3 ml kristaloit 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 hemodilüsyonun 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 hematokrit, 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).

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

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

Hemodilüsyonun endikasyonları:

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

Hemodilüsyonun kontrendikasyonları:

- a. Hb < 11 g/dl
- b. EF < % 45
- c. Düşük trombosit sayısı ve koagülasyon bozukluğu
- d. Oda havasında PaO₂ <65mmHg

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).

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

Kan basıncını azaltmada kullanılacak temel yöntemler;

- a. Uygun pozisyon
- b. Pozitif basınçlı ventilasyon,
- c. Anestezik ajanların doz ayarlaması
- d. Hipotansif ajanların uygulanması

Kontrollü hipotansiyon kontrendikasyonları:

- a. Ciddi anemi
- b. Hipovolemi
- c. Aterosklerotik vasküler hastalıklar

- d. Karaciğer ve böbrek yetersizliği
- e. Kontrolsüz glokom

Kontrollü hipotansiyonun komplikasyonları:

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

İntraoperatif kan toplanması ve transfüzyonu:

ÖNERİ

- İntraoperatif 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),
- İntraoperatif kan toplama abdominal 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).
- İntraoperatif kan toplama karaciğer transplantasyonunda allojenik transfüzyonu azaltmak için kullanılabilir (**Kanıt düzeyi: IIB**) (33-36).

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

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).

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

3.4.3. İntraoperatif kanama takibinde kullanılan parametreler nelerdir?

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

Hemoglobin hematokrit düzeyi:

ÖNERİ

- Hemoglobin düzeyi <6 g/dl ise eritrosit konsantrasyonu 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 intravasküler alanda plazma volümü replase olana kadar hemoglobin ve hematokrit normal hatta yüksek olabilir, bu vakalarda hastanın klinik muayenesi daha fazla önem arz etmektedir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (33,45,46,50-55).
- Anemik olmayan hastalarda %15 'ten az kan kaybı asemptomatik olabilir ve kan transfüzyonu gerektirmeyebilir (**Kanıt düzeyi: IC**) (33,45,46,50-55).

Kanama miktarı:

ÖNERİ

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

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

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

Vital organların yetersiz perfüzyon ve oksijenasyon göstergeleri:

Anemik, normovolemik hastada hipoksi indikatörleri şunlardır:

- ✓ Taşikardi
- ✓ Hipotansiyon
- ✓ Dispne
- ✓ Yeni gelişmiş ST elevasyon veya depresyonu
- ✓ Aritmi

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

3.4.4 Kan bileşenlerinin intraoperatif kullanılması ile ilgili genel prensipler nelerdir?

Trombosit sayımı:

ÖNERİ

- Kanayan bir hastada trombosit sayımı $< 50000/\text{mm}^3$ ise trombosit replasmanı önerilir (**Kanıt düzeyi: IIC**) (50,54,61-65).
- Masif transfüzyon sırasında transfüzyon eşiği $75 \times 10^9/\text{L}$ 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).

İntraoperatif trombosit transfüzyonu, trombositopenisi veya trombosit disfonksiyonu olan hastada, kanama tedavisinde endikedir. Yeterli trombosit miktarı olmasına karşılık bilinen ya da şüphelenilen trombosit disfonksiyonu varsa (potent antitrombosit ilaç varlığı ve kardiyopulmoner bypass gibi) ve mikrovasküler kanama varlığında trombosit transfüzyonu gerekebilir. Trombosit miktarı $50-100 \times 10^9/\text{L}$ iken kanama devam ediyorsa, trombosit disfonksiyonu varsa, beyin göz gibi sınırlı alana kanama ihtimali varsa trombosit transfüzyonu gerekebilir.

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).
- Yaygın damar içi pıhtılaşma 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).

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

Fibrinojen ve kriyopresipitat:

ÖNERİ

- Devam eden şiddetli hipofibrinojenemi ($< 1\text{g/L}$) 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).

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

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

3.4.5 Elektif cerrahilerde kan ve kan bileşeni transfüzyonu endikasyonları nelerdir?

Kalp cerrahisi:

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

Ortopedik cerrahi:

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

Rutin ortopedik cerrahide allojenik kan transfüzyon ihtiyacını azaltmada etkili faktörler:

- a. Transfüzyon protokollerinde daha düşük hemoglobin alt düzeyleri kullanımı,
- b. Perioperatif kan koruma tekniklerinin daha çok kullanımı,
- c. Hipotansif tekniklerin ve rejyonel anestezinin kullanımınıdır.

Ortopedik cerrahide perioperatif kan transfüzyon ihtiyacını azaltmak için kullanılan teknikler,

- a. Aprotinin kullanımı,
- b. Traneksamik asit kullanımı,
- c. Desmopressin kullanımı,
- d. İntraoperatif kan toplama, şeklindedir.

- ✓ Diz protezi, tibiadaki lezyonlar gibi bazı operasyonlarda turnike kullanımı kanamayı azaltsa da turnikenin açılmasıyla kan kaybı görülebilir.
- ✓ Ortopedik cerrahide hasta profilinin daha ileri yaş hasta grubunu da kapsamaması bu cerrahileri komplike hale getirmektedir.

- ✓ İntrooperatif kan kurtarma yöntemlerinin allojenik kan transfüzyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.
- ✓ Bu hastalarda preoperatif dönemde sıklıkla antikoagülan kullanılması nedeniyle bu medikasyonun preoperatif düzenlenmesi de intraoperatif kan kaybını azaltmada önemlidir. Rejyonel anestezinin yaygın olarak kullanılabilmesi için koagülasyon parametrelerinin bu yöntem için belirlenmiş eşik değerlerin üzerinde olması gerekir (örneğin trombosit sayımı epidural anestezi için $\geq 80\ 000/\text{mm}^3$ olmalı).

Obstetrik-jinekolojik cerrahi:

Postpartum hemoraji maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Bu nedenle obstetrik cerrahi sırasında da kanamanın yakın takibi gerekir.

Özellikle preoperatif hikâyesinde plasenta akrata, plasenta previa gibi öyküsü olan hastalar için kan hazırlığı yapılmalıdır.

İntrooperatif kurtarılmış kanın verilmesi sırasında Rh alloimmünizasyonuna dikkat edilmelidir. Anneye uygun dozda Ig verilmesiyle alloimmünizasyon engellenebilir. Jinekolojik onkolojik cerrahiler de, kan kaybının fazla olduğu cerrahi türleridir. Hastanın genel durumu ve kanama miktarına göre gerekli bileşenin transfüzyonu yapılır.

Onkolojik cerrahilerde intraoperatif kan toplamada, malign hücre varlığı nedeniyle lökosit filtreleri kullanılmalıdır (22) .

Onkolojik cerrahi:

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

İntrooperatif kan kurtarma yöntemleriyle allojenik transfüzyon miktarı azaltılabilmektedir. Ancak bu hastaların dolaşımında malign hücreler bulunduğu için kanın lökosit filtrelerinden geçirilip kullanılması önerilmektedir.

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

Pediyatrik cerrahi:

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

Eritrosit transfüzyon kriterleri:

Yenidoğan ve Hayatın İlk 4 Ayı

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

Çocukluk ve Adölesan Dönemleri

- >%25 Akut kan volümü kayıpları
- Hb < 8 g/dL; perioperatif dönem
- Hb <13 g/dL; Ciddi kardiyopulmoner hastalık
- Hb <8 g/dL; semptomatik kronik anemi

- Hb <8 g/dL; kemik iliği yetersizliği

Trombosit transfüzyon kriterleri:

Yenidoğan ve Hayatın İlk 4 Ayı

- <100 000/mm³ ve kanama varsa
- <50 000/mm³ ve invazif işlemler
- <20 000/mm³ ve klinik stabil
- <100 000/mm³ ve klinik stabil değilse

Çocukluk ve adölesan dönemi

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

Transplantasyon cerrahisi:

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

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

3.4.6. İntraoperatif acil kan kayıplarının tanımlanması nasıl olmalıdır?

Akut kan kaybı:

Bir yandan kan kaybının hızı ve hacmi, diğer yandan fizyolojik kompensasyon yetisine bağlı olarak sirkülatuar hacim kaybının semptomları ortaya çıkar.

Kritik kanama:

Kanamanın hastada önemli morbidite veya mortaliteye neden olduğu klinik senaryoları tarifler. Birbiri ile karışabilecek iki gruba ayrılabilir;

- Majör hemoraji, hayatı tehdit eden ve masif transfüzyon gerektiren kanama
- Kritik alan veya organlarda (intrakraniyal, intraspinal veya intraoküler gibi) morbidite veya mortaliteye neden olan daha az miktarda hemoraji

Bu kılavuzun amacı doğrultusunda kritik kanama sadece birinci grubu içerir.

“Kritik kanama” hayatı tehdit eden ve masif transfüzyon ihtiyacı gerektiren majör hemoraji olarak tanımlanabilir.

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).

Sağlıklı erişkinler kompensatuar mekanizmalar sayesinde şoka girmeden sirkülatuar hacmin %30'unu kaybedebilirler. Kardiyopulmoner rahatsızlığı olanların kapasitesi limitlidir ve akut anemiye tolere edemezler. Yaş, hipotermi, ateş, negatif inotrop ve bazı anestezipler gibi ilaçlar kompensatuar mekanizmaları tehlikeye atabilir.

Yetersiz kompensasyon,

- 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.

Kan kaybının semptomaya dayalı sınıflaması:

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Kan kaybı (mL)	< 750	750-1500	1500-2000	>2000
Hacim Kaybı (%)	< 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
SSS	Ajite	Huzursuz	Konfüze	Uykulu

Soru: Masif kan transfüzyonu endikasyonları nelerdir?

Masif transfüzyon acil bir durum olup multipl travma, gastrointestinal kanama, major kardiyovasküler cerrahi, obstetrik acil olgular ve karaciğer transplantasyonu gibi klinik tablolar sık görülen endikasyonlarını oluşturmaktadırlar. Masif transfüzyon; kan alımı, saklanması, veril-

mesi, takibi uygun bir şekilde yapıldığında hayat kurtarıcıdır. Ancak hastanın prognozunu etkileyen önemli komplikasyonları da bulunmaktadır.

Masif transfüzyonda tam kanın yanı sıra, %12'sinde eritrosit konsantrisi, %20'sinde taze donmuş plazma ve %14'ünde de trombosit konsantrisi gerektiği bildirilmektedir(Bakınız; Masif Transfüzyon Politikası).

3.4.7. İntraoperatif acil trombosit transfüzyon endikasyonları nelerdir?

Trombosit konsantrelerine, trombositopeni ($<100 \times 10^9/L$) veya fonksiyonel defektler (iyatrojenik olanları da dahil) gibi durumlarda kanamanın tipine veya bölgesine göre ihtiyaç duyulur.

ÖNERİ

- 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**).

3.4.8. İntraoperatif acil TDP transfüzyon endikasyonları nelerdir?

Taze donmuş plazma transfüzyonunun esas endikasyonu, devam eden kanama sırasında pıhtılaşma faktör eksikliklerinin düzeltilmesi için spesifik ürün bulunmamasıdır.

İntraoperatif dönemde pıhtılaşma faktörlerinin konjenital eksikliğinin düzeltilmesi için spesifik ürün bulunmaması veya çoklu faktör eksikliklerinde ve aşağıdaki durumlarda PT veya aPTT > 1.5 kat ise endikedir.

ÖNERİ

- 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**).
- Masif kanamalı hastada TDP replasman tedavisine erken başlanması önerilir (**Kanıt düzeyi: 1B**).

3.4.9. Major travmalı hastada fibrinojen, kriyopresipitat, antifibrinolitik ajanlar ve diğer bileşenlerin kullanımı nasıl olmalıdır?

ÖNERİ

- Kanaması olan travmalı hastada antifibrinolitik ajanlar göz önünde bulundurulmalıdır (**Kanıt düzeyi: 2C**).
- Tüm hastalarda fibrinolizisin monitörize edilmesi ve hiperfibrinolizis saptanmış hasta-

larda 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 (PCC) 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**).
- Ciddi kanama varlığında tromboelastometrik bulgular fonksiyonel fibrinojen eksikliğini gösteriyor veya plazma fibrinojen seviyesi 1.5 – 2.0 g/l altında ise fibrinojen veya kriyopresipitat kullanılmalıdır (**Kanıt düzeyi: 1C**).
- Başlangıç dozu olarak 3-4 g fibrinojen veya 50 mg/kg kriyopresipitat (70 kg bir erişkin için 15-20 üniteye eşit) önerilir. İdame dozu için tromboelastometrik ölçümler veya serum fibrinojen seviyeleri yol gösterebilir (**Kanıt düzeyi : 2C**).

KAYNAKLAR

1. Monk TG. Acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology Clin N Am.* 2005; 23: 271-81.
2. Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21: 221-39.
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.
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.
5. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. *Transfus Apher Sci.* 2002; 27: 59-72.
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 of tolerance. *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 (SISET). *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. POSTOPERATİF KAN KULLANIM KILAVUZU

Postoperatif dönemde aneminin sık olduğunu, kan ve kan bileşenlerinin sıklıkla kullanıldığını gösteren birçok çalışma vardır (1-4).

Aneminin postoperatif dönemde hasta üzerindeki etkisi ve optimal tedavi yöntemi tanımlanmamıştır ve yaygın olarak kabul görmüş bir transfüzyon eşiği de yoktur.

Postoperatif dönemde görülen anemide, cerrahi kanama anahtar rol oynar ve operasyonun özelliğine bağlıdır. Postoperatif kan kaybı kalp damar cerrahisi ve ortopedi ameliyatlarından sonra daha belirgin olabilir.

Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülasyon faktör eksikliği gibi hemostaz anomalileri postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen hastalarda görülmekte ve akut veya kronik kan kaybını artırmaktadır (5).

3.5.1 Postoperatif dönemde transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yapılacaklar:

ÖNERİ

Sıvı verilmesini takiben plazma hacminin genişletilmesi, anemi benzeri bir durum yaratabilir, bu durum hastanın klinik ve biyolojik parametreleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir (6) (**Kanıt düzeyi: IC**).

Kritik hastanın yakın takibi, kanamanın önlenmesi ve kanama epizodlarının erken tedavi edilmesine olanak verir. İlk ölçümler pıhtılaşma bozukluğunun ortaya çıkarılması ve tedavi edilmesine yönelik olmalıdır.

ÖNERİ

- Kanamayı lokalize etmek için uygun cerrahi müdahale yapılmalıdır (7,8) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Kontrol edilemeyen kanamada, kanamayı azaltmak amacıyla hastaya verilen sıvı kısıtlanarak orta derecede hipotansiyon oluşturulabilir. Kan basıncı dikkatli bir şekilde kontrol edilmeli, kanama kontrol edilir edilmez kan basıncının normal değere dönmesi sağlanmalıdır (7,8) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Kanama yaygınsa veya kanayan bölgeye ulaşamıyorsa traneksamik asit gibi hemostatik ajanlar kullanılabilir (9) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Dokulara oksijen sunumunun (DO₂) optimizasyonu, yeterli kardiyak out-put'un sürdürülmesi ve oksijen tedavisi ile sağlanabilir (7,8,10) (**Kanıt düzeyi: IIC**).

3.5.2. Postoperatif transfüzyon tedavisi:

Eritrosit konsantrasi endikasyonları

Postoperatif transfüzyon desteğinin amacı allojenik eritrosit konsantrasi, tam kan, kan bileşenleri, trombosit konsantrasi ve taze donmuş plazma ile anemi ve sekonder koagülasyon bozukluklarını düzeltmektir.

Postoperatif dönemde transfüzyon kararı; hastanın klinik durumu, hematolojik parametreleri (Hb, Hct) ve vital organların perfüzyon ve oksijenizasyonunu değerlendiren laboratuvar ve hasta başı cihaz ölçüm parametrelerinin değerlendirilmesi ile kararlaştırılmalıdır.

Transfüzyon kararı için değerlendirilmesi gereken klinik parametreler:

Hastanın yaşı, kanamanın hızı, miktarı, anemi semptomları, kardiyak fonksiyonları, akciğer fonksiyonları, iskemik kalp hastalığı, kullandığı ilaçlar değerlendirilmelidir.

Postoperatif dönemde anemik, normovolemik hastada, hipoksiyi gösteren klinik parametreler:

- Kardiyopulmoner sistem:
 - ✓ Taşikardi, hipotansiyon, dispne, sebebi açıklanamayan akut hipotansiyon.
- İskeminin elektrokardiyografik bulguları:
 - ✓ Yeni oluşmuş ST segment elevasyonu veya depresyonu, aritmi, miyokarda yeni oluşmuş lokalize kontraksiyon değişikliği.
- İnvaziv metodlarla değerlendirilen yetersiz oksijen sunum bulguları:
 - ✓ Toplam O₂ ekstraksiyonunda %50'den fazla artış
 - ✓ Oksijen uptake'inde başlangıç değerinin %10'undan fazla düşüş
 - ✓ Mikst venöz O₂ saturasyonunun %50'nin altına düşmesi
 - ✓ Periferik mikst venöz pO₂'nin 32 mmHg'nin altına düşmesi
 - ✓ Santral venöz O₂ saturasyonunun %60'ın altına düşmesi
 - ✓ Laktik asidoz (laktat>2 mmol/L+asidoz)

ÖNERİ

- Akut anemi varlığında, tedavi stratejisi öncelikle yeterli kan akımı ve kan basıncını sürdürmek için kristalloid ve kolloid infüzyonu ile hipovolemik şoku önlemek veya düzeltmektir (Bkzç intraoperatif kristalloid ve kolloid kullanımı) (11)(**Kanıt düzeyi: IA**).
- Kan hacminde % 15'den az bir kayıp, önceden var olan bir anemi yoksa, semptoma sebep olmaz ve transfüzyon gerekmez (11,12) (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kan hacminin %15-30'u kaybedildiğinde, kompensatuvar taşikardi olur, önceden bir anemi veya eşlik eden kardiyovasküler hastalık varsa transfüzyon gerekir (11,12,13) (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Kan kaybı total kan hacminin %30'undan fazla ise şok gelişebilir, kayıp %40'dan fazla ise şok derinleşir. Kayıp %30-40 olduğunda eritrosit konsantrisi ile transfüzyon gerekebilir, komorbidite olmayan sağlıklı bireylerde hacim replasmanı tek başına yeterli olabilir (11,12,13) (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Hastanın kaybı %40'dan fazla olduğunda transfüzyon hayat kurtarıcı bir tedavi olmaktadır (11,12,13) (**Kanıt düzeyi: IC**).

Hemoglobin değeri 6 g/dL'nin altındaki hastalarda daima transfüzyon tedavisi gerekir.

Hemoglobin değeri 6-10 g/dL ve stabil olan hastalarda klinik durumun değerlendirilmesi gerekir.

ÖNERİ

- Hemoglobin değeri 10 g/dL ve üstünde olan hastalarda nadiren transfüzyon gerekir (11,12,13,14) (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Akut kanamalı bir hastada Hct değeri, plazma hacmi yeniden sağlanana kadar, normal, hatta artmış olabilir. Hipovolemi varlığında Hct kan kaybını yansıtmaz. Bu durumdaki hastalarda klinik değerlendirme çok önemlidir (11,12,13,14) (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Birçok çalışma, Hb transfüzyon eşik değerinin 7-8 g/dL olduğu restriktif transfüzyon stratejisi ve eşik değerin 10 gr/dL olduğu liberal transfüzyon stratejisi arasında, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalar dışında, 30 günlük mortalitede bir fark olmadığını göstermiştir (11,12,13,14) (**Kanıt düzeyi: IC**).

Trombosit Konsantrisi Transfüzyonu Endikasyonları

ÖNERİ

- Trombosit transfüzyon kararı sadece trombosit sayısı ile verilmemeli, hastanın klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır (ateş $>38.5^{\circ}\text{C}$, koagülasyon bozukluğu, yakın zamanda kanama ve nörolojik problem) (15,16,17) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Trombosit fonksiyonları normal olan postoperatif hastada trombosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ iken trombosit transfüzyonu nadiren gerekir, $< 50.000/\text{mm}^3$ ve devam eden kanama varlığında transfüzyon gereklidir (15,16,17) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Trombosit sayısı $50.000 - 100.000/\text{mm}^3$, trombosit fonksiyon bozukluğu, yüksek kanama riski ve beyin, göz gibi kritik bölgelerde kanama riskinin olduğu özel koşullarda transfüzyon gerekmektedir (15,16,17) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Konjenital veya kazanılmış (antitrombosit ilaçlar, kardiyopulmoner bypass) trombosit fonksiyon bozukluklarında trombosit sayısından bağımsız olarak trombosit transfüzyonu endikedir (15,16,17).
- Trombosit yıkımında artışa (heparine bağlı trombositopeni, otoimmün trombositopeni, trombotik trombositopeni) bağlı trombositopenide profilaktik trombosit transfüzyonu etkili değildir (17,18) (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Anemik ve trombositopenik (trombosit sayısı $\leq 20.000/\text{mm}^3$) fakat aktif kanamayan hastada, Hct'i %30 civarına yükseltmek aktif kanama riskini azaltır (19,20,21) (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Trombosit sayısı, transfüzyondan önce, transfüzyondan 1 ve 24 saat sonra ölçülmeli ve trombosit sayısındaki artış değerlendirilmelidir (19) (**Kanıt düzeyi: IC**).

3.5.3. Postoperatif kan toplanması nedir, nasıl uygulanır?

Postoperatif toplanan kanın transfüzyonu allojenik kan transfüzyonunu azaltan, teorik olarak basit ve ekonomik bir yöntemdir. Elektif ameliyatlarda özellikle ortopedi, kalp cerrahisi ameliyatlarında uygulanabilir.

ÖNERİ

Mutlak kontrendikasyonu cerrahi sahanın bakteriyel kontaminasyonu ve eritrosit yıkımını arttıracak talasemi ve orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalıklardır (22) (**Kanıt düzeyi: IC**).

Postoperatif kan toplamak amacıyla kullanılan aletler, cerrahi direnden hastanın kaybettiği kanı uygun bir konteyner içine toplayıp, hastaya yeniden infüze eden aletlerdir. Bu işlem için iki sistem kullanılmaktadır:

- Yıkamadan Kan Toplayan Sistemde; kan iki ayrı filtreden geçmekte, antikoagülan kullanılmamaktadır. Bu sistem basit, ekonomik ve kullanımı kolaydır.
- Yıkayarak Kan Toplayan Sistem; pahalıdır ve kullanmak için yetmişmiş eleman gereklidir.

ÖNERİ

- Yıkılmamış kan kullanımı postoperatif kan toplama kapsamında yeterince güvenli ve etkili değildir, ekonomik açıdan avantaj sağlamaz (**Kanıt düzeyi: IC**) (23).
- Yıkılarak toplanan kan; normal fonksiyon gösteren, yaşayan eritrositlerin biyoaktif atıklarını içermeyen bir konsantredir. Bu ürün modern transfüzyon ürünleri ile uyumludur, kanı alan hastada olumsuz reaksiyonlara sebep olmaz ve önemli derecede kan kaybı olan durumlarda kullanıldığında ekonomik olarak avantaj sağlar (**Kanıt düzeyi: IC**) (24, 25).
- Postoperatif kan toplama yönteminin, postoperatif dönemde toplam kan hacminin %10'dan fazlasının kaybedilebileceği operasyonlarda kullanılması uygundur (**Kanıt düzeyi: IC**) (23,24,25).

KAYNAKLAR

1. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC Transfusion in the ICU. *Chest*. 1995; 108: 767-71.
2. von Ahsen N, Müller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2630-9.
3. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2002; 57: 530-4.
4. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 100-9.
5. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care*. 2006, 10: 222.
6. McLellan SA, McClelland DB, Walsh TS. Anaemia and red blood cell transfusion in the critically ill patient. *Blood Rev*. 2003; 17: 195-208.
7. Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131: 695-701.
8. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions. *Anesthesiology*. 2000; 93: 242-55.
9. Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion*. 2008; 48: 31S-38S.
10. Verstappen WHJM, van der Weijden T, Sijbrandij J, et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians. A randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2407-12.
11. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia. Raccomandazioni SIMTI sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati. 1a Ed. Milano: Edizioni SIMTI; 2008.
12. 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.
13. Madjdpour C, Marcucci C, Tissot JD, Spahn DR. Perioperative blood transfusion. Value, risks, and guidelines. *Anaesthesist*. 2005; 54: 67-80.
14. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care*. 1999; 3: 57-63.
15. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of trombosit transfusions. *Br J Haematol*. 2003; 122: 10-23.
16. Bosly A, Muylle L, Noens L, et al. Guidelines for the transfusion of trombosit. *Acta Clin Belg*. 2007; 62: 36-47.

17. Tosetto A, Balduini CL, Cattaneo M, et al. Management of bleeding and of invasive procedures in patients with thrombotic disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2009, 124: e13-8.
18. 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.
19. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and thrombocytes. *Blood Transfus.* 2009; 7: 132-50.
20. Hellem AJ, Borchgrevink CF, Ames SB. The role of red cells in haemostasis: the relation between haematocrit, bleeding time and thrombocyte adhesiveness. *Br J Haematol.* 1961; 7: 42-50.
21. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost.* 2005; 94: 1213-8.
22. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD001888.
23. Hansen E, Hansen MP. Reason against the retransfusion of unwashed wound blood. *Transfusion.* 2004; 44 (12 Suppl): 45S-53.
24. Dalen T, Bengtsson A, Brorsson B, Engstrom KG. Inflammatory mediators in autotransfusion drain blood after knee arthroplasty, with and without leucocyte reduction. *Vox Sang.* 2003; 85: 31-9.
25. Krohn CD, Reikeras O, Molness TE. Complement activation and increased systemic and pulmonary vascular resistance indices during infusion of postoperatively drained untreated blood. *Br J Anaesth.* 1999; 82: 47-51.

3.6. YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KAN KULLANIM KILAVUZU

3.6.1. Yoğun bakım ünitesinde kan transfüzyonu ve anemiyi düzeltmeye yönelik tedaviler

- ✓ Anemi, yoğun bakım hastalarında sıklıkla karşılaşılan bulgulardan biridir. Yoğun bakım hastalarının yaşları, tanıları, eşlik eden hastalıkları ve hastalıklarının ciddiyet dereceleri farklıdır. Bu faktörler hastaların anemiye toleransını etkilemekte ve transfüzyonun zarar oranını değiştirmektedir.
- ✓ Dünya Sağlık Örgütü anemiyi kadınlarda 12 g/dL'nin, erkeklerde 13 g/dL'nin ve ciddi anemiyi 8 g/dL'nin altında Hb değeri olarak tanımlamıştır (1).
- ✓ Bu kılavuz, yoğun bakım hastalarında kan ve kan bileşenleri kullanımı için kanıta dayalı önerilerde bulunmaktadır.
- ✓ Bir hastanın optimal tedavisi, sadece bu kılavuzdaki önerilerle sağlanamaz, hekimin bulguları ve hastaya ait verilerin sentezini gerektirir.

SORU: Genel yoğun bakım hastalarında transfüzyon eşiği nedir?

ÖNERİ (2-5)

- Eşlik eden spesifik bir ko-morbiditesi (hemorajik şok veya aktif miyokard iskemi şüphesi) olmayan yoğun bakım hastalarında transfüzyon eşiği ≤ 7 g/dL, hedef Hb değeri 7-9 g/dL aralığındadır (**Kanıt düzeyi: IB**).
- Yoğun bakım hastalarının çoğunda Hb değeri 9 g/dL yeterlidir (**Kanıt düzeyi: IB**).

Çalışmalar, 10 g/dL olan transfüzyon eşiğinin düşürülmesi eğilimini başlatmıştır (1). Transfüzyon yönetimine rehberlik eden çalışmalarda, Hb değerleri <9 g/dL olan yoğun bakım hastalarında, transfüzyon eşiğinin 10 g/dL ve hedef Hb değerinin 10-12 g/dL olduğu *liberal* grup ve transfüzyon eşiğinin 7 g/dL ve hedef Hb değerinin 7-9 g/dL olduğu *restriktif* grup arasında 30 günlük mortalite ve ciddi komorbidite sıklığı açısından bir fark tesbit edilmemiştir. Restriktif transfüzyon stratejisinde kullanılan Hb değeri birçok hasta için güvenli olup, klinik sonuçları iyileştirir ve gereksiz transfüzyonu önler (2,3,4,5).

Akut miyokard infarktüsü, unstabil anjinası olan yoğun bakım hastalarında transfüzyon için 7 g/dL eşik değer olarak kullanılmamaktadır. Yoğun bakımda transfüzyon gereksinimleri (Transfusion Requirements in Critical Care) (TRICC) çalışmasında, bu hastalarda ≥ 10 g/dL Hb değerli klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir (**Kanıt düzeyi: IB**).

SORU: Yoğun bakım hastalarında anemiyi düzeltmede eritropoetin yeri var mıdır?

ÖNERİ (6-10)

Eritropoetin, yoğun bakım hastalarında anemiyi düzeltmek amacıyla rutin kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IB**).

Yoğun bakım hastaları, anemiye cevap olarak eritropoetin konsantrasyonunda fizyolojik bir artışı gerçekleştirmezler (6, 7, 8, 9). Eritropoezi stimüle eden ajanların en iyi bilineni eritropoetindir. Eritropoetin tedavisi demir desteği ile kombine edildiğinde transfüzyon ihtiyacını

azaltabilir, ancak bu yarar transfüzyon eşiği 7 g/dL olduğu zaman gözardı edilebilir (10). Özellikle profilaksi yapılmadığında, eritropoetin derin ven trombozu riskini artırır.

SORU: Yoğun bakım hastasında, anemi tedavisinde demir kullanalım mı?

ÖNERİ (9,11,12)

Demir eksikliğinin kesin kanıtı yokken, yoğun bakım hastalarında rutin demir desteği önerilmez (**Kanıt düzeyi: IIB**).

Enflamatuvar cevap, yoğun bakım hastalarında demir belirleyicilerinin gösterilmesini karmaşık hale getirmektedir (9). Kronik hastalık anemisine benzer şekilde makrofajlar içerisine olan demir geçişi fonksiyonel demir eksikliğine sebep olur. Pek çok yoğun bakım hastasında kesin bir demir eksikliği kanıtı yoktur ve hastalar tek başına demir tedavisine cevap vermez (11,12).

SORU: Yoğun bakım hastalarında, flebotomiye bağlı kan kaybı nasıl azaltılır?

ÖNERİ: (13,14)

Flebotomiye bağlı kan kayıplarını azaltmak için kan koruyucu örnekleme aletleri önerilmektedir (**Kanıt düzeyi: IC**).

Yoğun bakım hastalarında alınan kan örnekleri iyatrojenik anemiye sebep olmaktadır.

Çalışmalar günlük flebotomiye eşlik eden kan kaybının önemli olduğunu ve ortalama 41 mL/gün' e vardığını göstermektedir. Kan koruyan aletler, örnekleme sırasındaki kan kaybını belirgin olarak azaltmakta, ancak anemi ve transfüzyonu önleyememektedir (13,14).

3.6.2. Özel Durumlarda Yoğun Bakım Ünitesinde Eritrosit Kullanımı

SORU: Sepsiste kan kullanımı ile ilgili yaklaşım nasıl olmalıdır?

ÖNERİ: (15)

Sepsiste, eşlik eden spesifik bir komorbiditesi (hemorajik şok veya aktif miyokard iskemisi, ciddi hipoksemisi) olmayan hastalarda Hb konsantrasyonu ≤ 7 g/dL olduğunda transfüzyon yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IA**).

Sepsis; solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, mikrovasküler akımda anormallikler gibi sebeplere bağlı olarak dokulara O₂ sunumunda yetersizlikle birlikte (15).

Yoğun bakım hastalarında oksijen sunumunu artırmanın klinik iyileşmeyi arttırdığını destekleyen çalışmalar yapılmış (16,17), ancak daha sonraki yıllarda yapılan randomize çalışmalar ve meta analizler oksijen sunumu ve tüketimini artırmanın klinik sonucu iyileştirmediğini ve mortaliteyi artırdığını göstermiştir (18,19,20). Sepsis hastalarında; O₂ taşıma kapasitesini arttırmak için, ilk 6 saat içerisinde (*erken sepsis* döneminde) santral venöz oksijen saturasyonunu %70 veya miks venöz oksijen saturasyonunu %65'in üstünde tutmak amacıyla hematokrit değerini %30'un üstünde (Hb değeri 9-10g/dL) tutacak şekilde kan transfüzyonu yapılan hastalar, Hb konsantrasyonu >7 g/dL olduğunda transfüzyon yapılan hastalarla karşılaştırıldığında, 60 ve 90 günlük mortalitede bir fark olmadığı gösterilmiştir (21).

SORU: Travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, akut iskemik beyin hasarında transfüzyon prensipleri nelerdir?

ÖNERİ: (3,22,23)

- Travmatik beyin hasarı tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri 7-9 g/dL olmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Travmatik beyin hasarı tanısı ile izlenen ve serebral iskemisi bulunan yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri >9 g/dL olmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Subaraknoid kanama tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri 8-10 g/dL olmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Akut iskemik beyin hasarı (inme) tanısı ile izlenen yoğun bakım hastalarında hedef Hb değeri >9 g/dL tutulmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Kafa travmasını takiben hipoksi, hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, vazospazm, serebral oto-regülasyonun bozulması gibi pek çok faktör, serebral O₂ sunumunu (DO₂) bozar. Bu nedenle nöroloji yoğun bakım hastalarında serebral DO₂' nin sürdürülmesi ve hipoksinin önlenmesi tedavide esastır (23).

Kafa travmasını takiben yoğun bakıma alınan hastalarda anemi siktir. Transfüzyon ile O₂ taşıma kapasitesi artırılabilir, ancak artan Hct viskozitede artışa, bu da serebral kan akımında bozulma ve iskemiyeye sebep olur (3,22).

Kafa travması geçirmiş yoğun bakım hastalarında transfüzyon gerekliliğini araştıran retrospektif bir çalışma, restriktif (7-9 g/dL) veya liberal (10-12g/dL) transfüzyon stratejisinin mortalite üzerine etkisinde belirgin bir fark ortaya koymamıştır. Ancak çok güçlü kanıtlar olmasa da restriktif transfüzyon stratejisi bu grup hastalarda daha güvenli olabilir (22).

Anemi, genellikle subaraknoid kanamada kötü prognoz ile birlikte, ancak transfüzyonun prognozu olumlu etkileyip etkilemediği de açık değildir. Hemodilüsyon (hedef ortalama Hct %30); hipertansiyon, hipervolemi ile kombine edilerek subaraknoid kanama tedavisinde kullanılmakta (3H tedavisi) ve subaraknoid kanamaya bağlı vazospazmı önlemektedir. Ancak tanımlayıcı çalışmalar, 3lü H tedavisinin etkili olmadığını göstermiştir (22,23).

SORU: İskemik kalp hastalığı olan yoğun bakım hastalarında transfüzyon prensipleri nelerdir?

ÖNERİ: (5,24,25,26,27,28)

- Stabil anjinası olan, anemik yoğun bakım hastalarında Hb > 7g/dL'de tutulmalıdır, transfüzyonla 10 g/dL'ye çıkarmanın yararı yoktur (**Kanıt düzeyi: IIB**).
- Akut koroner sendromu olan yoğun bakım hastalarında Hb > 8-9 g/ dL' de tutulmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

İskemik kalp hastalığı olan hastalar, anemiyi tolere edemez. Akut ve kronik iskemik kalp hastalığında anemi, özellikle yaşlı hastalarda, kardiyovasküler komplikasyon ve mortalite için bir risk faktörüdür (5,21).

SORU: Yoğun bakım hastasını mekanik ventilatörden ayırmayı kolaylaştırmak için kan transfüzyonu yapalım mı?

ÖNERİ (29,30)

Yoğun bakımda yatan ve Hb değeri >7 g/dL olan hastalara, mekanik ventilatörden ayırmayı (weaning) kolaylaştırmak amacıyla kan transfüzyonu yapılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Weaning, ekstübasyon ve ventilatörden ayırma işlemidir. Weaning başarısızlığı, DO_2 ve O_2 ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olabilir.

Başarısız weaning ile anemi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (32,33).

Bir başka çalışma, transfüzyonun mekanik ventilasyon süresinde artışa neden olduğunu göstermiştir (30).

Weaningi kolaylaştırmak için liberal transfüzyon stratejisini destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır.

3.6.3. Yoğun bakım ünitesinde trombosit kullanımı

Trombosit transfüzyonu, primer veya sekonder trombosit fonksiyon bozukluğu ve trombositopenisi olan hastalarda, kanamayı önlemek veya tedavi etmek amacıyla uygulanmaktadır (31). Trombositopeni, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan bir problemdir ve kötü prognozla birlikte (32,33).

SORU: Yoğun bakım hastalarına profilaktik trombosit replasmanı ne zaman yapılmalı?

ÖNERİ (33,34)

- Yüksek kanama riski olmayan ve trombosit sayısı $>10.000/mm^3$ olan yoğun bakım hastalarına profilaktik trombosit replasmanı yapılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Ciddi kanama riski bulunan ve trombosit sayısı $\leq 20.000/mm^3$ olan hastalarda profilaktik trombosit transfüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).
- Yoğun bakım hastalarında aktif kanama durumunda veya cerrahi ve invaziv işlemler öncesi trombosit sayısı $\leq 50.000/mm^3$ ise trombosit transfüzyonu önerilmektedir (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Trombosit sayısı normal, ancak aktif kanaması olan konjenital trombosit disfonksiyonu, üremi ve kronik antitrombosit tedavi alan hastalara trombosit transfüzyonu önerilmektedir

Yoğun bakım ünitelerinde trombosit transfüzyonu genellikle trombositopeni varlığında kanamanın artacağı şüphesi ile profilaksi amacıyla yapılmaktadır. Oysaki klinik deneyimler trombosit fonksiyonları normal ve trombosit sayısı $\geq 50.000/mm^3$ olan hastalarda kanama riskinde bir artış olmayacağını göstermektedir (34).

Kritik transfüzyon eşiği; hastanın bireysel kanama riskine, travmanın büyüklüğüne ve kanama riski olan bir olayla karşılaşma ihtimaline bağlıdır (32).

Kesin tanı koymak veya ekarte etmek için lomber ponksiyon gereken ciddi sepsisli hastalarda (örn: meningokoksik sepsisten şüpheleniliyorsa) trombosit sayısına bakılmaksızın **lomber ponksiyon** yapılabilir. Eğer trombosit sayısı $<10.000/mm^3$ ise trombosit transfüzyonu yapılmalıdır (33).

SORU: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda transfüzyon yapılmalı mı?

ÖNERİ (34 -37)

Ciddi kanaması olan yaygın damar içi pıhtılaşma sendromlu hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IIC**).

İmmünolojik veya immünolojik olmayan sebeplerle trombosit turnoverının arttığı, sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromlu hastalarda trombosit transfüzyonu gerekmektedir. Bu konuda elimizde herhangi bir prospektif çalışma bulunmamaktadır.

Belirgin hemoraji ve trombositopeninin olduğu YDP’de, altta yatan hastalığın tedavisi ve pıhtılaşma faktörlerinin normal değerlere getirilmesine ilave olarak, trombosit transfüzyonu yapılması gerekebilir (34).

SORU: Uygulanan trombosit, alıcı ile ABO ve Rh uyumlu olmalı mı?

ÖNERİ (31- 33)

- Trombosit transfüzyonunda, **ABO uygun** trombosit konsantresi tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**).
- RhD -negatif hastaya, RhD -negatif donörden sağlanan trombosit konsantresi tercih edilmelidir (**Kanıt düzeyi: IC**).
- Üreme çağındaki RhD -negatif kadın hastaya, RhD-pozitif trombosit konsantresi transfüzyonu yapıldığında anti-D immunglobulin profilaksisi yapılmalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

HLA ve trombosit spesifik antijenlerin yanı sıra trombositler ABO izoaglutininlerini taşımaktadır. Transfüzyonda ABO uygun olmayan trombosit konsantresi kullanımının immünmodülasyona sebep olup olmadığı tam olarak açıklanamamıştır. Nadiren, donör plazmasındaki izoaglutininler (anti-A ve anti-B) akut hemolitik transfüzyon reaksiyonuna sebep olmaktadır. Bu nedenle eğer mümkünse, trombosit konsantresi seçerken kan grubu (ABO) uygunluğu göz önünde bulundurulmalıdır(31).

Trombosit konsantreleri, az miktarda eritrosit içermektedir. Bu nedenle, RhD faktör uygunluğu trombosit seçiminde gözönünde bulundurulmalı, özellikle genç ve üreme çağındaki kadın hastalarda RhD uygun trombosit konsantreleri tercih edilmelidir (33).

Eğer RhD+ trombosit konsantresi zorunlu olarak üreme çağındaki RhD- kadın hastaya verilmişse, anti-D immün globülin profilaksisi yapılmalıdır (31,33).

3.6.4. Yoğun bakım ünitesinde taze donmuş plazma kullanımı

Taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat gibi kan bileşenlerinin kullanımı oldukça sınırlıdır. Transfüze edildikleri zaman, öngörülemeyen yan etkilere sebep olabilirler (35). Restriktif kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonunu öneren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (36,37).

Yoğun bakım ünitelerinde TDP kullanımına dair öneride bulunan kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle klinik uygulamada, özellikle invaziv girişimlerden önce TDP kullanımı kararı çok değişkendir.

SORU: Yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda koagülasyon testlerini düzeltmek için TDP kullanalım mı?

ÖNERİ: (40,41)

Yoğun bakımda izlenen hastalarda sadece koagülasyon testlerini düzeltmek amacıyla TDP, uygulanmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

Santral venöz kateterizasyon veya diğer invaziv girişimlerden önce profilaktik olarak TDP kullanılan hastaları içeren çok az sayıda prospektif çalışma vardır. Yapılan tek merkezli retrospektif cohort çalışmada $INR \geq 1.5$ olan ve TDP transfüzyonu yapılan hastalar ve yapılmayan hastalar arasında kanama miktarı bakımından bir fark tespit edilmemiş, bununla birlikte transfüzyon yapılan hasta grubunda transfüzyonu takip eden 48 saat içinde **transfüzyon ilişkili akciğer hasarının (TRALI)** daha sık olduğu gözlenmiştir (38).

Konjenital veya kazanılmış sebeplere bağlı koagülasyon faktörlerinin eksikliği sonucu görülen aPTT veya PTZ’de uzama, INR düzeyinde artış ($>1,5$) bulunan yoğun bakım hastalarında, aktif kanama mevcutsa veya invaziv girişimler öncesi, profilaktik olarak TDP uygulanmaktadır.

SORU: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromunda TDP ne zaman kullanalım?

ÖNERİ: (41)

Kanamanın eşlik ettiği veya invaziv girişim yapılacak YDP sendromu olan hastalara altta yatan sebebin düzeltilmesi ile beraber TDP transfüzyonu yapılabilir (**Kanıt düzeyi: IIC**).

Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma Sendromu; sepsis, ciddi kan kaybı, toksinler (yılan sokması, amniotik sıvı, pankreatik enzimler), büyük damar yaralanmaları, hemostatik sistemi tetiklediği zaman gelişmektedir. Bu klinik olarak kompanse edilebilir ve sadece laboratuvar testleri ile gösterilebilir, ancak bu tetikleme dekompanzasyona, mikrovasküler kanama ve mikroanjyopatik trombüse sebep olabilir. Bu sırada tüm pıhtılaşma faktörleri, özellikle FV, FVIII, FXIII ve fibrinojen tüketilmektedir. Her ne kadar transfüzyon desteği gerekli olsa da, optimum tedaviye dair bir fikir birliği yoktur (41). YDP’ e eşlik eden bir kanamanın olduğu durumlarda TDP, trombosit ve kriyopresipitatu içeren bir tedavi uygulanmaktadır. Kanamanın olmadığı koşullarda laboratuvar test sonuçları ne olursa olsun kan ve kan bileşenleri kullanılmamalıdır. YDP veya sepsiste, TDP veya trombosit profilaksisi için bir kanıt yoktur.

SORU: Vitamin K antagonistlerinin etkisini geri döndürmek için TDP kullanalım mı?

ÖNERİ (45, 46)

Ciddi kanamanın olmadığı durumlarda vitamin K antagonistlerinin (warfarin) etkisini geri döndürmek için TDP kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IIB**).

Vitamin K antagonisti ile tedavi edilen, major kanaması veya intrakranial kanaması olan ya da ertelenemeyecek acil ameliyata alınacak hastalarda TDP kullanılmaktadır.

Faktör konsantrelerinin bulunmadığı ve Warfarine bağlı major kanaması olan hastada TDP (15mL/kg) ve beraberinde iv vitamin K (5mg) önerilmektedir (42,43).

Bazı yoğun bakım hastalarında, özellikle lipid içeriği sınırlanmış beslenme ürünleri ile parenteral beslenen hastalarda vitamin K eksikliği gelişmektedir. Bu iv veya oral K vitamini ile düzeltilebilen PT' de uzamaya sebep olmaktadır. *Pıhtılaşma zamanı uzamış bu kişilerde, karaciğer biyopsisi gibi invaziv girişim planlanmış olsa bile yetersiz K vitamini alımının düzeltilmesi için TDP tercih edilmemelidir (37).*

SORU: Yoğun bakım hastalarında dolaşım hacmini arttırmak, hipoproteinemi, beslenme desteği veya immunglobülin eksikliğini yerine koymak için TDP kullanılabilir mi?

ÖNERİ

Dolaşım hacmini arttırmak, hipoproteinemi, beslenme desteği veya immunglobülin eksikliğini yerine koymak için TDP kullanılmamalıdır (**Kanıt düzeyi: IC**).

3.6.5. Yoğun bakım ünitesinde kriyopresipitat kullanımı

Yoğun bakım hastalarında ağır hipofibrinojeneminin (< 1 g/l) bulunduğu durumlarda, aktif kanama, invaziv girişim veya travma mevcutsa fibrinojen konsantrasyonu veya kriyopresipitat ile tedavi edilmelidir (41,44).

KAYNAKLAR

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006; 107: 1747–50.
2. Hébert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion requirements in critical care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1618–23.
3. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288:1499-507.
4. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert PC, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Trans Med Rev*. 2002;16: 187-99.
5. Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, et al. & Audit of Transfusion in Intensive Care in Scotland Study G. Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines. *Transfusion*.2004; 44: 1405-11.
6. Corwin HL, Gettinger A, Pearl GR, et al. & the EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant humanerythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288: 2827–35.
7. Corwin HL, Gettinger A, Pearl GR, et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004; 32: 39–52.
8. Arroliga AC, Guntupalli KK, Beaver JS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. [Erratum appears in *Crit Care Med*. 2009; 37(7):2330]. *Crit Care Med*. 2009; 37: 1299–307.
9. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med*. 2009; 37: 1906–12.
10. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. & the EPO Critical Care Trials Group. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2007;357: 965–76.
11. Walsh TS, Saleh EE, Lee RJ, McClelland DB. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1206–13.
12. Munoz M, Breymann C, Garcia-Erce JA, et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008; 94: 172–83.
13. O’Hare D, Chilvers RJ. Arterial blood sampling practices in intensive care units in England and Wales. *Anaesthesia*. 2001; 56: 568–71.
14. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Critical Care*. 2010; 14: R7.
15. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al. Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma*. 1982; 22: 741-6.

16. Petilla V, Westbrook AJ, Nichol AD, et al. Age of red blood cells and mortality in the critically ill. *Critical Care*. 2011; 15: R116.
17. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992; 102: 208-15.
18. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2002; 30: 1686-92.
19. Alia I, Esteban A, Gordo F, et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest*. 1999;115:453-61.
20. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025-32.
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345: 1368–377.
22. Elf K, Nilsson P, Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organised secondary insult program and standardized neurointensive care. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2129–34.
23. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. “Triple-H” therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2006; 4: 68–76.
24. 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.
25. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2453-62.
26. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, and et al. Santos, Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA: the JAMA*. 2010; 304: 1559–67.
27. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004; 104: 2263–8.
28. Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, et. al. Impact of red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 115–9.
29. Ouellette DR. The impact of anemia in patients with respiratory failure. *Chest*. 2005; 128: 576S–82S.
30. Silver MR. Anemia in the long-term ventilator-dependent patient with respiratory failure. *Chest*. 2005; 128: 568S–75S.
31. Recommendations for the transfusion of plasma and trombosits. Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party. *Blood Transfus*. 2009;7: 132-50.
32. Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care settings. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):309-16.
33. Cameron B, Rock G, Olberg B, Neurath D. Evaluation of trombosits transfusion triggers in a tertiary-care hospital. *Transfusion*. 2007;47(2):2306-11.

34. Trombosit concentrates patients with elevated trombosit turnover. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board. 2009;2: 25-37.
35. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. The British Society for Haematology. 2004; 126: 11–28
36. Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care settings. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):309-16.
37. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004; 126: 11-28.
38. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulaopathy. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2667-71.
39. Stainsby, D., MacLennan, S. & Hamilton, P.J. Commentary. Management of massive blood loss: a template guideline. *Br J Anaesth*. 2000; 85: 487–91.
40. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMITI) Work Group. Recommendations for the transfusion of plasma and trombosit. *Blood Transfus*. 2009; 7: 132-50
41. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999; 341: 586–92.
42. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston FE. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 477–80.
43. Baglin TP, Keeling DM, Watson HC for the BCSH 2005 Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition update. *Br J Haematol*. 2005; 132: 277-85.
44. New Zeland Clinical Practice Guidelines on the use of Blood Components Clinical Practice Guidelines on the Use of Blood Components 2001.

BÖLÜM 4

GEBELİKTE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Anıl ONAN

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı*

Op. Dr. Serhan Can İŞCAN

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı*

4. GEBELİKTE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

4.1. KRİTİK NOKTALAR

- ✓ 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 11 g/dl, ikinci trimestirde 10.5 g/dl altındaki değerler anemi olarak kabul edilir.
- ✓ Eğer hemoglobinin seviyesi antenatal dönemde 10.5 g/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 riski 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 koagülasyon tanı testlerinin sonuçlarını 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 hikâyesi 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.

4.2. GEBELİKTE GERÇEKLEŞEN HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Modern tıpta gerçekleşen tüm ilerlemelere rağmen halen binlerce kadın gebelik komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu komplikasyonların en sık görüleni ise postpartum kanamadır. Bu nedenle öncelikli olarak gebelikte gerçekleşen hematolojik değişikliklerin bilinmesi gereklidir.

- Gebelikte plazma hacmi %40-50 oranında artar. Bu artış 32.haftada maksimum düzeye ulaşır ve toplam kan hacmi 60 ml/kg'dan 75 ml/kg'a çıkar.
- Eritrosit kitlesindeki artış %18-25 oranındadır. Bu artışın plazmada gerçekleşen artışın gerisinde kalması, hemoglobin konsantrasyonunda fizyolojik bir azalmaya yol açar,
- Gebelikte 1500 ml (yaklaşık %25)kan kaybı tolere edilebilir.
- Özellikle son trimestirde demir ihtiyacı artar.
- Trombosit aktivasyonu, Faktör VIII ve IX düzeyi artmıştır. Fibrinolitik sistem baskılanmıştır. Bu nedenle tromboemboliye eğilim bulunmaktadır.

4.3 . GEBELİKTE OBSTETRİK KANAMA

Normal vajinal doğumda kanama miktarı yaklaşık 200 ml iken, sezeryanda bu miktar 500 ml civarındadır. Eğer gebelikte Hb düzeyi 10 g/dl altında değilse bu düzeyde bir kaybı transfüzyon ihtiyacı oluşturması beklenmez.

- ✓ Postpartum ilk 24 saatte 500 ml'den fazla kanama, postpartum kanamadır.
- ✓ Bu miktar 1000 ml ve üzerinde ise, majör postpartum kanama olarak adlandırılır.
- ✓ Olguların %90'nında sebep uterus atonisidir.
- ✓ Dünya Sağlık Örgütü'ne göre postpartum kanamadan ölüm riski, öncesinde anemisi olan hastalarda daha yüksektir.
- ✓ Gebelikte plazma hacmi yüksek olduğu için, postpartum kanamalarda hipovolemiye bağlı klinik bulgular erken dönemde maskelenebilir.

Postpartum Kanama İçin Risk Faktörleri;

- Koryoamniyonit
- Antepartum kanama
- Operatif doğumlar
- Miyomlar
- Maternal obezite
- Koagülasyon bozuklukları
- Önceki geçirilmiş sezeryan
- Spesifik tıbbi/ genetik bozukluklar

4.4. POSTPARTUM HEMORAJİDE TEDAVİ

Her merkez kendi postpartum kanama protokolünü ve ekibini oluşturmalıdır.

Örnek Postpartum Hemoraji Tedavi Protokolü:

1. Merkezin daha önce oluşturduğu protokol kapsamında haber verilmesi gereken ekibi çağırın ve bilgilendirin. Bu ekipte; Kıdemli Kadın-Doğum Uzmanı, Ebe, Hemşire, Kıdemli Anestezi ve Reanimasyon Uzmanı, Transfüzyon Merkezi Sorumlusu ve eğer mevcut ise Hematolog bulunmalıdır.

Tablo 4.1 Akut Anemide Transfüzyon Karar Kriterleri

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Kan kaybı (ml)	<750	750-1500	1500-2000	>2000
Hacim Kaybı (%)	<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

2. Akut Anemide Transfüzyon Karar Kriterleri Tablosuna (Tablo 4.1) göre hastanın transfüzyon ihtiyacını belirleyin.
3. Çapraz karşılaştırma testi için kan bankasına kan örneği yollayın, ancak ciddi kanamalarda çapraz karşılaştırma testinin sonucu bekleyerek zaman kaybetmeyin.
4. Yüksek konsantrasyonda oksijen verin (10-15 L/dakika).
5. Hastanın başını indirip, bacaklarını yukarı kaldırın.
6. İki büyük damar yolu açın (14 ya da 16 gauge).
7. Normovolemi sağlanıncaya kadar kolloid ve/veya kristalloid infüzyonu yapılır.
8. Toplam kan kaybı 1500 ml'den fazla ise eritrosit konsantresi ile transfüzyona başlanmalıdır. Çapraz karşılaştırma yapılmış eritrosit konsantresi gelene kadar O Rh (-) eritrosit konsantresi verilebilir.
9. Mümkün ise kan ısıtıcısı ve basınçlı infüzyon cihazı ile transfüzyon yapılmalıdır.
10. Kan filtresi ve dekstran kullanılmaz.
11. Transfüze edilen her 6 ünite eritrosit konsantresine karşılık 4 ünite Taze Donmuş Plazma infüzyonu yapılır. Ayrıca PT, aPTT zamanı **NORMALİN** 1,5 katından fazla ise de 15 ml/kg dozunda Taze Donmuş Plazma transfüzyonu yapılmalıdır.
12. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'den düşük ise trombosit transfüzyonu yapılmalıdır.
13. Fibrinojen düzeyi $1g/L$ 'den düşük ise kriyopresipitat 10 ünite (1 ünite/10 kg) olacak şekilde transfüze edilir.
14. Hastaların; Hemogram ve Koagülasyon testleri istenir.
 - ✓ Kan basıncı ve nabız takibi yapılır.
 - ✓ Üriner kateterizasyon yapıp, saatlik idrar çıkışı takip edilir.
 - ✓ Dakikada solunum sayısı izlenir.
 - ✓ Bilinç durumu yakından takip edilir.
 - ✓ Kapiller dolun süresi izlenir.
 - ✓ Mümkünse santral venöz kateter takılıp CVP takibi yapılır.
 - ✓ Pulse Oksimetre kullanılır.
 - ✓ 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 uterusu kalmış ve aşırı kanama varsa hasta yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu gibi değerlendirilerek tedavi edilir. Ayrıca uterusu 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. Tablo 4.2: 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 İliak Arter Ligasyonu
 - ✓ Histerektomi

Tablo 4.2 Postpartum Hemorajinin Acil Medikal Yönetimi

İLAC	ETKİSİ	UYGULAMA	YAN ETKİLER
OKSİTOSİN	Üst uterin segmentin ritmik kontraksiyonunu uyarır.	<ul style="list-style-type: none">• IM uygulandığına etkisi 2-3 dakikada başlar ve 60 dakikaya kadar sürer.• IV etki 1 dakikada başlar, yarılanma süresi 3 dakikadır (Tekrarlanabilir).• İnfüzyon 40 ünite/500 ml 4saat	Vazodilatasyonun sebep olduğu hipotansiyon <ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• Alfa reseptör aracılığıyla üst ve alt uterin segmentlerde kontraksiyonların devamını sağlar.• Oksitosinle kombine edilir.	<ul style="list-style-type: none">• 2-5 dakikada etki eder, etkisi 3 saate kadar sürer.• Atoni devam ediyorsa 0.5mg IV verilir.	<ul style="list-style-type: none">• Potent agonist olup kan damarlarında kontraksiyona neden olur.• Kusma• Hipertansiyon: hipertansiyon, preeklampsi, kardiyak hastalıkları olanlarda kullanılmamalıdır.
CARBOPROST	Prostoglandin alfa 2 analogu	<ul style="list-style-type: none">• IV uygulanmaz.• Kan damarlarından kaçınarak fundusa intramyometrial uygulanır (Ancak uterusun darlanması nedeniyle uygulama güçlüğü yaşanır).• 250 µg her 15 dakikada bir intramüsküler olarak uygulanabilir(maksimum 2mg).• ANCAK, pratikte ikiden fazla uygulanmaz. Hastaların %85'inde ilk dozda cevap alınır.	<ul style="list-style-type: none">• Bronş düz kaslarını uyarabilir. Bu nedenle astımlılarda dikkatle kullanılmalıdır.• Ciddi intrapulmoner şant• Hipoksi
MİSOPROSTOL	<ul style="list-style-type: none">• Prostoglandin E₁ analogu• Isıya dayanıklı soğutucuya ihtiyaç duymaz.• Ucuzdur.	<ul style="list-style-type: none">• Birçok uygulama yolu mevcuttur(oral, sublingual, rektal).• 800-1000 mcg (3 dakika içinde etki eder.)	<ul style="list-style-type: none">• Pireksi, Titreme

KAYNAKLAR

1. Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013 Dec;123(3):254-6.
2. Jeannie L. Callum and Sandro Rizoli. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hematol Educ Program* 2012; 2012: 522-8.
3. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 634-641.
4. ACOG Practice Bulletin No.95: anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; Jul 112(1): 201-7.
5. The Clinical Use of Blood- World Health Organization.
www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Manual_EN.pdf

BÖLÜM 5
YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSFÜZYON
UYGULAMALARI

Hazırlayan

Doç. Dr. İbrahim HİRFANOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Neonatoloji Bilim Dalı

5. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

5.1. YENİDOĞAN DÖNEMİNİN TRANSFÜZYON TIBBİ AÇISINDAN ÖZELLİKLERİ

Yenidoğanlar, tüm hasta grupları içerisinde en çok transfüzyon gereksinimi olan gruplardan birini oluşturmaktadırlar.

Kendilerine özgü durumları nedeniyle transfüzyon gereksinimleri ve kullanılması gereken kan ve kan bileşenleri erişkinlerden farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar şu şekilde sıralanabilir;

- Büyüme, organ olgunlaşması devam etmektedir.
- Anne karnından dış dünyaya uyum süreci içindedir.
- Transfüzyonun geç etkileri açısından beklenen yaşam süresi erişkinlerden uzundur.
- Kan hacmi-torba hacmi ilişkisi farklıdır. Standart kan torbasının hacminden daha düşük hacimde kan bileşenine ihtiyaç duyarlar.
- Kan grubu antikorları tam gelişmemiştir.
- Tetkik kanı alınması sıklığı ve hacmi, kan kayıplarının ve transfüzyon gereksiniminin artışında önemli bir faktördür.
- CMV gibi virüslerin prematür bebeklerde enfeksiyon meydana getirme riski yüksektir.
- Transfüzyon endikasyonları farklılık gösterebilir.
- Transfüzyon eşik değerleri farklılık gösterir.

Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerin %80'inin transfüzyona ihtiyacı olur. Çoğu kez birden fazla kan bağışçısı ile karşılaşacaklardır.

5.2. YENİDOĞANDA ERİTROSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI

Yenidoğanda eritrosit transfüzyonuna karar vermeden önce aşağıdaki soruların cevaplandırılması gereklidir;

Aneminin nedeni nedir?

Zamanında doğan bebeklerde hemoglobin 2-3. ayda 10 g/dl'ye kadar düşebilir (Fizyolojik Anemi). Preterm bebeklerde bu düşüş 7-8 g/dl'ye dek inebilir (1). Etiyolojide kan kaybı (kanama ya da iatrojenik), hemoliz, yetersiz üretim (CMV veya parvovirüs enfeksiyonu, Diamond-Blackfan Anemisi) ana sebepler olarak klinisyenin karşısına çıkabilir. Preterm bir bebekte tahmini flebotomi ile kan kaybı haftada 11-22 ml/kg kadardır ki bu bebeğin toplam kan hacminin %15 ila 30'una denk gelir. Bu nedenle minimal örnek miktarı ile çalışabilen testler kullanılmalıdır. Hemolitik nedenlerle ortaya çıkan anemi; immün nedenler, eritrosit membran defektleri ve eritrosit enzim eksiklikleri nedeniyle gelişebilir. Nadiren hemoglobinopatiler de rol alabilir. İlaçlar, toksinler ve mikroanjiopatik nedenler de benzer sonuçları doğurabilir(1).

Transfüzyona gerçekten gerek var mıdır?

Dökümanete edilmiş ilk kan transfüzyonundan (1828) bugüne dek yenidoğan bir bebeğe ne zaman ve hangi durumda bu işlemin yapılmasının doğru olduğu tartışması sürmektedir. Genel kural, transfüzyonu yapmanın faydası riskinden ağır basıyorsa o transfüzyonun yapılması lehinde karar verilmesidir. Pek çok klinisyen transfüzyon kararı için daha objektif ölçümlere (hemoglobün, hematokrit, oksijen sunumu ve kullanımı gibi) gereksinim duymaktadır.

Transfüzyon yerine uygulanabilecek alternatif tedavi yöntemleri var mıdır?

Eritrosit konsantresi transfüzyonu neonatal anemilerin çoğunda tek tedavi seçeneğidir (2-3). Özellikle preterm bebeklerde demir ve folik asit depoları yetersizdir. Bu nedenle destek verilmesi gerekir. Ancak bu nedenlere bağlı anemi genellikle yenidoğan döneminden daha sonra sorun oluşturmaktadır (4-6).

Göbek kordonunun geç klempenmesi bir seçenek olabilir. Umbilikal arter pulsasyonu durduktan sonra klempenmesi önerilmektedir. Ayrıca 30-120 sn sonra kordon klempenir ise transfüzyon ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir (7,8). Transfüzyon sayısı azalmakla birlikte, azalma ortalama bebek başına 1 transfüzyondur. Maruz kalınan bağışçı sayısındaki azalma ise bebek başına birden daha azdır. Rutin eritropoetin kullanımı yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Sadece geç anemi ya da dini nedenlerle transfüzyonu kabul etmeyenlerde kullanılabilir (9). Erken eritropoetin kullanımının prematüre retinopatisi riskini ve ciddiyetini arttırdığı gösterilmiştir.

Transfüzyonun olası riskleri nelerdir?

Transfüzyonun **hematolojik, immünolojik, enfeksiyöz, kardiovasküler, metabolik** komplikasyonları oluşabilir.

Transfüzyon uygulamalarında *sınırlayıcı* politikaların uygulanması sorunlara yol açar mı?

Yenidoğanlarda sınırlayıcı transfüzyon politikası; hastanede yatış süresini, nekrotizan enterokolit, intraventrüküler kanama, bronkopulmoner displazi, sepsis sıklığını arttırmamıştır. Buna karşılık transfüzyon sıklığı ve bağışçı maruziyeti azalmıştır.

Yenidoğanlarda transfüzyon için kullanılan eritrosit konsantresi küçük hacimlerde hazırlanabilmeli ya da 2-3-4...8'e bölünerek kullanılabilirdir. Neden?

Kan israfı azalır.

Bebeğin karşılaşacağı bağışçı sayısı ve transfüzyon komplikasyonları azalır.

Maliyet azalır.

Bebeğe hesaplanandan fazla kan verilmesi önlenir (10,11).

CMV enfeksiyonu açısından uygulanması gereken transfüzyon stratejisi ne olmalıdır?

Türkiye’de CMV seropozitifliği yüksektir. Ancak; prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1500g) transfüzyon ilişkili primer CMV enfeksiyonunun mortalitesi ve morbiditesi çok yüksektir. Bu nedenle bu grup bebekte ve CMV negatif anne bebeklerinde CMV geçişini azaltmak için aşağıdaki öneriler uygulanır:

- CMV negatif bağışçısı
- Dondurulmuş degliserolize eritrositler
- Lökosit filtreleri (12-14)

Eritrosit Transfüzyonu Öncesi Hangi Laboratuvar Testlerinin Yapılması Gereklidir?

Alloimmünizasyon 4 aydan daha küçük bebeklerde immünolojik immatürasyon nedeni ile genellikle izlenmez. Bu durum bazı testlerin yapılmasını gereksiz hale getirir.

Rutin kan bankacılığında yapılması gereken zorunlu testlerden olan; reverse gruplama ve çapraz karşılaştırma testleri yenidoğanlarda gereksizdir.

Başlangıç testleri olarak;

ABO ve D gruplaması,

Bebekte Direkt Coombs,

Annenin serumunda antikor taraması yapılır.

Eğer annenin antikor taraması pozitif ise, sorumlu antijenin negatif olduğu eritrosit konsantrasyonu transfüzyon için kullanılır (15).

Transfüzyon ihtiyacını belirlemek için daha iyi bir belirteç bulabilir miyiz?

Eritrosit hacmi, Kan laktat düzeyi veya fraksiyonel oksijen ekstraksiyonu gibi belirteçler kullanılmaya çalışılmıştır. Ancak hiçbiri hematokrit ve hemoglobinden daha iyi bir belirteç değildir. Kaldı ki, pratikte kullanılması da zordur (16-18).

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)

Yaşlı eritrosit transfüzyonu zararlı mıdır?

Saklama süresinin uzunluğuna paralel olarak artan potasyum düzeyi, yenidoğan hekimlerini oluşabilecek fatal aritmiler açısından kaygılandırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar; 15 ml/kg miktarını geçmeyen yavaş transfüzyonların komplikasyona yol açmadığını göstermiştir. Küçük miktarlarda ve yavaş transfüzyonda bağışçı maruziyetini azaltmak eritrositin yaşından daha önemlidir (19).

Eritrosit Konsantrelerinin içinde bulunan ek solüsyonlar yenidoğanlarda transfüzyon güvenliğini sıkıntıya sokar mı?

Bu solüsyonlar eritrositlerin 42 güne kadar saklanabilmelerine olanak vermektedirler. Ek solüsyonların içerisinde bulunan mannitolün yol açabileceği osmotik diürez kaygısı yenidoğanlar ile ilgilenen hekimleri düşündürmektedir. **ANCAK**; düşük hacimdeki transfüzyonlarda transfüzyon ile verilen mannitol miktarı osmotik diürez yapacak miktardan altında kalmaktadır (20,21).

5.3. YENİDOĞANLARDA KAN DEĞİŞİMİ UYGULAMALARI (EXCHANGE TRANSFÜZYON)

5.3.1. Endikasyon ve hedef:

Kan değişimi; özellikle kalp yetmezliği gelişmiş yenidoğanlarda şiddetli anemi varlığında ve ciddi hiperbilirubinemi tedavisinde endikedir. Bu klinik tablo yenidoğanın hemolitik hastalığında görülür. Yenidoğanın hemolitik hastalığındaki (YHH) tedavi hedefi antikorlarla reaksiyona girmiş eritrositleri ve fazla bilirubini kandan temizlemektir. Kan değişiminin klinik olarak henüz tartışmalı diğer endikasyonları ise, metabolik hastalıklar, sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşma sendromudur. Kan değişimi, ciddi yan etki potansiyeli olan bir prosedürdür. Bu yüzden mutlaka deneyimli kişilerce yapılmalıdır.

5.3.2. Kan değişimi için kullanılacak bileşenin özellikleri nelerdir?

- Kan Değişimi için hazırlanacak kan iki bileşenden oluşur;
 - ✓ CPDA-1, CPD'li eritrosit konsantresi (Eğer SAG-M veya diğer ek solüsyon içeren eritrosit konsantresi kullanılacak ise ek solüsyon uzaklaştırılmalıdır)
 - ✓ Eritilmiş taze donmuş plazma
- Eritrosit, O grubu veya maternal ABO grubu ile uyumlu Rh(-) olmalıdır.
- Plazma tercihen AB grubundan olmalıdır.
- Annenin antikor geliştirdiği herhangi bir eritrosit antijenini içermemeli ve anne serumu ile çapraz karşılaştırması uyumlu olmalıdır.
- Beş günden daha taze olmalıdır (en uygun eritrosit fonksiyonunu ve düşük potasyum düzeyini sağlamak için).
- CPD antikoagülanı içine toplanmış eritrosit kullanılmalıdır.
- CMV seronegatif veya lökofiltrasyon yapılmış eritrosit konsantresi kullanılmalıdır.

- Daha önce intrauterin transfüzyon yapılan bebeklerde ışınlama mutlaka gereklidir. Kan ışılandıktan 24 saat içinde transfüze edilmelidir (Bkz. Bölüm 7: Transfüzyon İlişkili İmmünolojik Komplikasyonlar).
- Ürünün hematokriti %50-60 olmalıdır.
- Kan ısıtıcıları kullanılmalıdır.
- Term bebeklerde 80-160 ml/kg, preterm bebeklerde 100-200 ml/kg hacminde değişim yapılır.

5.4. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TAZE DONMUŞ PLAZMA TRANSFÜZYONU İLKELERİ

Plazma transfüzyonunun yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki uygulama alanları tartışmalıdır. ÇÜNKÜ;

- Mortaliteyi azaltıcı etkisi,
- Nörolojik gelişim üzerine olumlu etkisi,
- İntraventriküler kanamayı önleyici etkisi,
- Kardiovasküler destek etkisi **YOKTUR**.

- Hacim genişletici olarak,
- Enfeksiyon ile mücadele için,
- İmmünolojik destek amacıyla **KULLANILMAZ**.

Pıhtılaşma süresi term infantlarda erişkenlerden daha uzundur. Hatta prematürelde bu süre yetersiz karaciğer protein sentezi nedeniyle bir patoloji olmaksızın daha da uzundur. Bu nedenle koagülasyon parametrelerine ait değerler kendi yaş gruplarına ait normal değerler ile karşılaştırılarak yorumlanmalıdır (22,23). Belirgin koagülopatisi olan yenidoğanlar (PT ve aPTT değerleri normalin 1.5 katından yüksek) ve kanama riski var ise (preterm, entübe ya da periventriküler kanama öyküsü olan) veya belirgin koagülopatisi olan ve ciddi invaziv girişim yapılacak yenidoğanlarda **15 ml/kg/doz ve ABO uygun** TDP transfüzyonu önerilir. TDP komorbid bir koagülopati varlığı olmadığı takdirde polisitemiyi tedavi etmek için kullanılmaz (22,23).

5.5. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TROMBOSİT TRANSFÜZYONUNUN İLKELERİ

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Trombositopeni Sıktır.

Hasta yenidoğanların %75'i hayatlarının ilk iki gününde geçici bir trombositopeni tablosu içerisindeyler. 4.gün civarında trombositleri artmaya başlar. Genellikle 10. gün civarında normal düzeylere ulaşır (%86) (24).

Yenidoğanlarda trombosit transfüzyonu için kullanılan eşik değerler nedir?

Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ ve kanama varlığında
Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$ ve invaziv girişim yapılacak ise
Trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$ ve klinik olarak stabil ise
Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$ ve klinik olarak stabil değilse
Kalitatif trombosit hastalıklarının herhangi birinde, kanama varlığı veya invaziv girişim yapılacağı sırada trombosit sayısına bakılmaksızın

Neonatal alloimmün trombositopenide önerilen tedavi stratejisi nedir?

Neonatal alloimmün trombositopenide yüksek doz IVIG ile beraber sıklıkla anneden veya nadiren başka bir allojenik bağışçıdan elde edilen antijen negatif trombositler transfüze edilir. Eğer anneden elde edilen trombositler transfüze edilecek ise kullanımdan önce ışınlanmalıdır.
Bu hasta grubunda trombosit sayısının $30 \times 10^9/L$ üzerinde tutulması önerilmektedir, çünkü insan trombosit spesifik alloantikoru trombosit fonksiyonlarını ciddi olarak bozabilir (22).

5.6. YENİDOĞAN DÖNEMİNDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONUNUN İLKELERİ

Granülosit konsantresi transfüzyonu ne zaman uygulanır?

Hayatın ilk haftasında nötrofil sayısı $<3 \times 10^9/L$ veya daha sonraki dönemde $<1 \times 10^9/L$ ve antibiyotik ve/veya antifungal tedaviye yanıt vermeyen ağır bakteriyel veya fungal enfeksiyon varlığında,
Kalitatif nötrofil fonksiyon bozukluğu ve antibiyotik ve/veya antifungal tedaviye yanıt vermeyen ağır bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyon varlığında

Granülosit konsantresi transfüzyonu nasıl uygulanır?

Transfüzyon günlük olarak yapılır.
Enfeksiyon düzelene kadar veya nötrofil sayısı $>1 \times 10^9/L$ olana kadar devam edilir.
Ürün mutlaka ABO uyumlu, çapraz karşılaştırma yapılmış ve ışınlanmış olmalıdır (22).

KAYNAKLAR

1. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *Neoreviews*. 2008 Nov 1;9(11):e520.
2. Sacher RA, Luban NL, Strauss RG. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med Rev*. 1989 Jan;3(1):39-54.
3. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010 Nov;24(6):221-5.
4. Bechensteen AG et al. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; 69: 19-23.
5. Worthington-White DA et al. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of anemia of prematurity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 930-5.
6. Haiden N et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics* 2006; 118: 180-8.
7. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology* 2008;93:138-44.
8. Strauss RG, Mock DM, Johnson KJ, Cress GA, Burmeister LF, Zimmerman MB, Bell EF, Rijhsinghani A. A randomized clinical trial comparing immediate versus delayed clamping of the umbilical cord in preterm infants: short-term clinical and laboratory endpoints. *Transfusion*. 2008 Apr;48(4):658-65.
9. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD004865.
10. Sacher et al. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. *Transfus Med Rev* 1989; 3: 39-54.
11. Liu EA et al. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125:92-6.
12. Gilbert GL et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. *Lancet* 1989; 333: 1228-31.
13. Strauss RG. Selection of white cell-reduced blood components during early infancy. *Transfusion* 1993; 33: 352-7.
14. Delage G. Transfusion – transmitted infections in the newborn. *Transfus Med Rev* 1995; 9: 271-6.
15. Mintz PD ed. *Transfusion Therapy, Clinical Principles and Practice*. 3rd ed. Bethesda, Maryland: AABB, 2008.
16. Strauss RG Mock DM, Johnson K, Mock NI, Cress G, Knosp L, Lobas L, Schmidt RL. Circulating RBC volume, measured with biotinylated RBCs, is superior to the Hct to document the hematologic effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in preterm neonates. *Transfusion* 2003; 43: 1168-72.
17. Frey B, Losa M. The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity. *Intens Care Med* 2001; 27: 222-7.

18. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: F22-7.
19. Liu EA et al. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates. *J Pediatr* 1994; 125:92-6.
20. Luban et al. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions in newborn infants. *J Pediatr* 1993; 123: 783-8
21. Goodstein MH et al. Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants. *J Pediatr* 1993; 123: 783-8.
22. British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology*, 124, 433–453.
23. Brandon S, Poterjoy DO, Cassandra D, Josephson, MD. Platelets, Frozen Plasma, and Cryoprecipitate: What is the Clinical Evidence for Their Use in the Neonatal Intensive Care Unit? *Semin Perinatol.* 2009; 33:66-74.
24. Castle et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1986;108:749-55.

BÖLÜM 6

HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

Hazırlayan

Prof. Dr. Yeşim AYDINOK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı

6. HEMOGLOBİNOPATİLERDE TRANSFÜZYON UYGULAMALARI

6.1. HOMOZİGOT β TALASEMİ

β Talasemi, hemoglobin yapısında yer alan β globin zincirinin üretim eksikliğinden kaynaklanan, otozomal resesif kalıtılan, herediter bir hemoglobin bozukluğudur. β globin geninde 200'den fazla mutasyon ve delesyon, β globin zincirinde değişik derecelerde üretim yetersizliği oluşturabilmektedir. Bu durum, her biri bir ebeveynden gelen, bir çift β globin geninin her ikisinde de söz konusuysa, β globin zincir üretiminde yetersizlik, β globin zincirleriyle hemoglobin tetrameri oluşturmak üzere bekleyen α zincirlerinin aşırılığına neden olmaktadır. Serbest α zincirlerinin oksidasyonu ile oluşan hem ve hemikromlar, eritrosit membranına yapışarak, membran yapısını bozmaktadır. Membran hasarı taşıyan eritrositler, kemik iliğinde ineffectif eritropoeze ve periferik kanda ise hemolize uğrarlar. Bu durum, derin anemiye ve kemik iliğinde eritroid hiperplazi ve genişlemeye neden olmaktadır (1). Homozigot β Talaseminin klinik şiddeti (fenotip), taşınan genetik defektin şiddeti (genotip) ile ilişkili olarak; ağır transfüzyona bağımlı anemiden (Talasemi major), yine klinik belirtilerin bulunduğu şiddetli ancak transfüzyonsuz büyüme ve gelişmenin sağlanabildiği anemiye (Talasemi Intermedia) kadar değişen bir klinik spektrum gösterir. Talasemi major olgularının yaklaşık %85'i düzenli olarak transfüze edilmezlerse, 5 yaş civarında anemi nedeniyle kaybedilirler (2).

6.1.1 Eritrosit konsantrisi transfüzyonuna başlama kararı:

1. Homozigot β Talasemi tanısı alan bir çocukta, düzenli transfüzyon programına başlama kararı, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde alınır.
2. Genotip (homozigot veya bileşik heterozigot olarak bulunan β Talasemi mutasyon/delesyonları) Talasemi Major ve Talasemi İntermedia olgularını tanımlamak açısından fikir verici olsa da karar verdirici değildir.
3. Talasemi Major ve Talasemi İntermedia kararında klinik değerlendirme en önemli basamaktır.
4. Çocuklar, Talasemi Major veya İntermedia fenotipi yönünden karar aşamasına dek ayda bir kez monitorize edilirler.

Aylık değerlendirmelerde;

- ✓ Öykü ve fizik muayene; anemi semptomları (fizik aktivite, irritabilite, gelişim basamakları), boy, ağırlık (büyüme eğrileri), vital fonksiyonlar (kalp atım hızı, solunum sayısı), hepatosplenomegali, yüzde kemik deformiteleri (alın ve maksiler kemiklerde belirginleşme, burun kökünde basıklık) değerlendirilir.
- ✓ Hemoglobin düzeyi ölçülür.
- ✓ Kilo alımında duraklama veya gelişimsel basamaklarda gerilik veya yüzde kemik değişikliklerinin başlaması veya ilerleyici hepatosplenomegali veya Hb <7 g/dl ise hasta düzenli transfüzyon rejiminden yarar görecektir.
- ✓ Aneminin şiddetini arttırabilecek faktörler değerlendirilmelidir. Bunlar; folik asit eksikliği, akut ateşli hastalık, kan kaybı, beraber kalıtılmış olabileceği glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olabilir.
- ✓ Folik asit desteği başlanır veya eksik olmadığı gösterilir, akut ateşli hastalıktan bir hafta sonra halen hemoglobin düzeyi >7 g/dl'e yükselmez, kilo alımında duraklamanın

hemoglobin düşüklüğü dışında bir açıklaması bulunamaz ise düzenli transfüzyon kararı verilir.

6.1.2 Düzenli transfüzyon kararı alınan β Talasemili çocuklarda, ilk transfüzyondan önce tamamlanmış olması gereken incelemeler;

Seri hemoglobin ölçümleri (ayda bir kez), Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi, diğer anemi nedenlerinin dışlanmış ve tanıdan emin olunması (anne, baba, çocuk hemoglobin elektroforezleri),

Çocuğun major grup (ABO-RhD) ve eritrosit fenotip incelemesinin (EeCc, cw, Kell, Jka, Jkb Fya, Fyb, P, Lea, Leb, M, N, S, s) yapılmış olması,

Bazal ALT, AST, LDH, total/direk/indirek bilirubin, üre, kreatinin ölçümü,

Bazal Hepatit A, B, C ve HIV serolojisi, CMV durumunun belirlenmesi,

Hepatit B aşılmasının yapılmış olması, yaşı uygunsa Hepatit A aşılması,

Hastanın, anne-baba ve kardeşlerinin doku tiplenişmesi.

6.1.3 β Talasemide düzenli transfüzyon programının esasları

1. Bir kez transfüzyon kararı alındığında, pretransfüzyonel hemoglobin konsantrasyonu, 9.0-10.0 g/dl (ort. 9.5 g/dl) düzeyinde korunmalı, post-transfüzyon hemoglobin 15 g/dl'i aşmamalıdır. Bu transfüzyon pratiğinin, istenen yeterli kemik iliği eritropoez baskılanmasını oluşturduğu, büyüme ve gelişmeyi desteklediği, hipersplenizm gelişimini geciktirdiği gösterilmiştir (3).
2. Transfüzyon aralıkları, küçük çocuklarda 1–1.5 ayda bir iken giderek 2–4 haftada bir olabilmektedir. Klinik olarak stabil hastada, 10-15 ml/kg (maksimum 20 mg/kg) transfüzyon yapılması önerilir (4,5).
3. Hemoglobin <5 g/dl ise veya kalp yetmezliği varsa, hacim yüklenmesinden kaçınmak için bir kerede 5 ml/kg gibi daha küçük hacimde eritrosit konsantrasyonu transfüzyonlarıyla, hemoglobin dereceli olarak 9-10 g/dl'ye yükseltilir.
4. Transfüzyon kayıtları düzenli tutulmalıdır. Transfüze edilen eritrosit ünitesinin hacmi, Hct (%) değeri, hastanın pre-transfüzyon hemoglobin düzeyi ve hastanın ağırlığı; yıllık kan tüketim hızı ve demir birikim miktarının ölçümü için gerekli kayıtlardır (6). Genellikle, 3 ml/kg eritrosit konsantrasyonu hemoglobin değerini 1 g/dl yükseltecektir.

6.1.4 β Talasemide kronik transfüzyon politikası

1. Talasemi majör olgularında plazma hacmi yüksektir. Transfüzyon için eritrosit konsantrasyonu kullanılır. İki ünite eritrosit konsantrasyonu gereksinimi olan hastalarda karşılaşılan donör sayısını ve transfüzyon risklerini azaltmak için, uygun donörlerden toplanan “çift doz eritrosit konsantrasyonu” kullanılabilir.
2. Hastalar, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarını önlemek için, laboratuvar tipi lökosit filtresi ile lökosit azaltılmış eritrosit konsantrasyonu almalıdırlar.
3. Alerjik reaksiyon geliştiren hastalarda, pre-medikasyon ile eritrosit konsantrasyonu transfüzyonu yapılabilir. Ancak şiddetli alerjik/anaflaktik reaksiyon geliştiren olguların izleyen transfüzyonlarının yıkanmış eritrosit konsantrasyonu ile gerçekleştirilmesi uygundur.

4. Allo-immunizasyon geliştirme riski nedeniyle birçok merkez; ABO-RhD dışında, C,E,c,e,Kell uygun eritrosit konsantresi uygulamaktadır (7).
5. ABO-RhD dışında uygunluğun tanımı; talasemi hastaları, transfüze edilen eritrositlerde bulunan ancak kendi eritrositlerinde bulunmayan eritrosit antijenlerine yönelik antikor geliştirme (allo-immunizasyon) potansiyeli taşımaktadır. En çok Rh antijen sistemi ve Kell antijenine karşı alloimmunizasyon görülür. Allo-immunizasyon gelişimini önlemek üzere, hastalar C,E,c,e,Kell eritrosit antijenleri içinde hangisi bakımından negatif iseler, seçilecek eritrosit konsantresi o antijen(ler)i taşıyamamalıdır. Alıcı ve kan bağışçısı arasında ırk farklılığının, alloimmunizasyon sıklığını arttıran önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (8). Rh DCcEe ve Kell fenotip uygun eritrosit konsantresi ile transfüzyonun alloimmunizasyonu azalttığını gösteren kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte üç gözlemsel çalışmada, alloimmunizasyon gelişimini önlemede, Rh DCcEe ve Kell fenotip uygun transfüzyonu destekler sonuç bildirilmiştir (9-11). Bir diğer çalışmada, Fya, Jkb, S ve s'in (önem sırasına göre) de önemli olduğu ve bu antijenler için fenotip uygun transfüzyonların, allo-immunizasyonu anlamalı olarak azaltabildiği gösterilmiştir (12). Geniş katılımlı bir başka çalışmada ise bu konuda kesin bir sonuca varılamamıştır (13). Günümüzde geniş uygunlukta (ABO-RhD, C, E, c, e, Kell) eritrosit konsantresi sağlamanın avantajının görece düşük olduğu kararına varılmıştır (Rebulla 1995). Klinik çalışmalar, 4 yaşını doldurduktan sonra başlayan eritrosit konsantresi transfüzyonlarında allo-immunizasyon gelişme potansiyelinin belirgin olarak arttığını (%16) desteklemektedir (4).
6. Gerek major kan grup antijenleri uygun (ABO-RhD) gerekse geniş antijenik uygunluk (ABO-RhD, C, E, c, e, Kell) sağlanarak yapılan transfüzyonlarda; her transfüzyon öncesinde mutlaka "antikor tarama" yapılmalıdır.
7. Antikor taramanın pozitif olduğu durumlarda, antikor tanımlama yapılmalıdır. Tanımlanan antikor(lar)ın yönelik olduğu eritrosit antijen(lerin)i taşımayan eritrosit konsantresi sağlanmalıdır. AHG çapraz karşılaştırma ile uygunluğu onaylanmış bileşen hastaya transfüze edilmelidir.
8. Hastanın eritrosit antijenik fenotipinin önceden saptanmış olması, antikor problemi çözümünde önemli bir dayanak oluşturacaktır. Antikor tanımlamada saptanan olası allo-antikorların hasta antijenik fenotipinde yer almıyor olması beklenir. Antikor tanımlamada ekarte edilemeyen, potansiyel allo-antikorlar arasında, hasta eritrositlerinde antijenik olarak bulunanlar kolaylıkla elenebilirler.
9. Alloantikoru tanımlanmış olan hastalarda da her transfüzyon öncesi antikor tarama yapılmalıdır. Hastalar var olan alloantikor(lar) dışında, başka eritrosit antijenlerine karşı da alloantikor geliştirebilir.
10. Bir kez klinik önemi olan bir allo-antikor saptanırsa, hasta yaşamı boyunca o allo-antikoru yönelik olduğu eritrosit antijeni için negatif eritrosit konsantresi ile transfüze edilmelidir. Çünkü alloantikor negatifleşse dahi, yeniden aynı antijenik yapı ile karşılaşıldığında alloantikor üretimi tetiklenecektir.

6.1.5 β Talasemide transfüzyonel demir birikimi

Kronik transfüzyon programının en ciddi yan etkilerinden biri transfüzyonla ilişkili demir birikimidir. Her bir ünite eritrosit konsantresi yaklaşık 200 mg demir içermektedir. Oysa vücudumuzdan demiri etkin olarak uzaklaştıracak fizyolojik bir mekanizma bulunmamaktadır. Fizyolojik yollarla günlük demir atılımı 2-4 mg/gün kadardır. Bu durum, yaşamının ilk yıllarından itibaren kronik transfüzyon programında olan Talasemi Major olgularında kümülatif bir demir birikimine ve demir toksisitesine neden olur.

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)'dir.
- 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) dir.
- Yıllık vücuda giren demir miktarı (mg)/ hastanın vücut ağırlığı (kg)/365= mg/kg/gün olarak günlük demir birikimini verir.
- Talasemide günlük demir birikimi ortalama 0.3 – 0.5 mg/kg/gündür (6).

Şelasyon tedavisi

Talasemi majör olgularında; 10-20 eritrosit konsantresi transfüzyonunu izleyerek ve serum ferritini 1000 µg/L seviyesine ulaşınca demir şelasyon tedavisi başlanır ve serum ferritin seviyeleri 500-1000 µg/L olacak şekilde sürdürülür (14). Düzenli kronik transfüzyon programına eşlik eden etkin demir şelasyon tedavisi Talasemi Major hastalarına daha az organ işlev kaybı ile daha iyi bir yaşam süresi sağlamaktadır (15).

6.1.6 β Talasemide splenektomi

Talasemi hastalarında şiddetli hemoliz, dalağın aşırı aktivitesi (ekstravasküler artmış eritrosit yıkımı ve ekstrameduller hematopoez) ile sonuçlanır. Bu durum aneminin şiddetini ve transfüzyon gereksinimini artırır. Her ne kadar erken transfüzyon kararı ve hemoglobin seviyelerinin talasemi hastaları için uygun değer kabul edilen düzeylerde sürdürülmesi ile splenomegali önlenebilirse de hipersplenizm eninde sonunda gelişir. Bu durumda splenektomi kararı, hemoglobin seviyesini daha az transfüzyon gereksinimi ve sonuç olarak demir yükü ile korunmasını sağlar (16, 17). Splenektomi önceleri ekstravasküler hemolizi azaltmak için daha geniş anlamda kullanılırken, uzun dönemde gelişebilecek olan vasküler komplikasyonlar nedeniyle talasemi intermedia (18) ve talasemi majorde (19) giderek daha konservatif bir yaklaşımın uygulanması benimsenmiştir. Günümüzde talasemi majorde splenektomi, hipersplenizm nedeniyle transfüzyon gereksiniminde progresif artış ve demir yükünü kontrol altına almadaki güçlük durumunda uygulanır. Tek başına büyük dalak splenektomi endikasyonu olarak değerlendirilmez. Talasemi intermedia'da ise splenektomi daha da nadir bir karardır. Talasemi majör olguları yılda yaklaşık 200-220 ml/kg (Hct %70 olan) eritrosit konsantresi

veya 250-275 ml/kg (Hct %60 olan) eritrosit konsantresi tüketmektedirler. Transfüzyon gereksinimi yıllık >250-300 ml/kg/yıl olması durumunda artmış eritrosit tüketiminden söz edilir (20,21).

Yıllık transfüzyon gereksinimi >250-300 ml/kg/yıl olması durumunda aşağıdaki durumlar dikkate alınmalıdır.

- ✓ Transfüze edilen eritrosit konsantrelerinin hemoglobin içeriği düşüktür. Yaklaşım; eritrosit konsantresi kalite kontrolü yapılmalıdır.
- ✓ Alloimmünizasyon vardır. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişmektedir. Yaklaşım; antikor tarama yapılır.
- ✓ Hipersplenizm gelişmiştir. Yaklaşım; splenektomi yapılır.

Splenektomi

Hipersplenizm tanısı konulduğunda, elektif splenektomi planlanır. Splenektomi total olarak; uygunsa laparoskopik, değil ise açık cerrahi yaklaşımla gerçekleştirilir. Splenektomi uygulanacak olgularda splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve hemofilus influenza aşılı yapılmış olmalıdır. 23 valanlı pnömokok polisakkarit aşısı: 5 yaşından sonra ve elektif splenektomiden en az 2 hafta önce yapılmalıdır. Zaten splenektomi olmuş olguların aşılmasında protein konjuge aşı önerilir. Ardından yapılacak polisakkarit aşısı ile de daha fazla suştan koruma sağlanır(22). Pnömokok aşısı rapeli 5 yıl sonra ve sonrasında da her 5–10 yılda bir tekrarlanır (23). Tek doz tetravalan meningokok aşısı ve 5 yıl aralarla rapel dozların uygulanması bazı otoriteler tarafından önerilmektedir (24) Tek doz Hemofilus influenza aşısı en azından erişkin hastalarda yeterli görünmektedir. Hastaların yıllık olarak influenza için aşılması, mortaliteyi azalttığı gösterildiği için, önerilmelidir (25). Diş çekimi veya genel cerrahi uygulamalarda antibiyotik profilaksisi gereklidir. Son yenilenen rehber olan BCSH'de yaşam boyu antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (23). Splenektomili hastada 38⁰C'yi aşan ateş yüksekliğinde, enfeksiyon odağı bulunmasa da, mutlaka intravenöz antibiyotik uygulanır.

Splenektomi ve tromboembolik komplikasyonlar

Laparoskopik splenektomi sonrasında rutin farmakolojik tromboprofilaksi derin ven trombozu, pulmoner emboli, splenik veya venöz portal sistem tromboembolisinin önlenmesindeki etkinliği kanıtlanmış olmadığı için standart olarak uygulanmaz (26,27). European Association for Endoscopic Surgery, tüm hastalara subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisini perioperatif olarak önermektedir. Portal sistem venöz tromboembolizmi için yüksek riskli olgularda antikoagülan profilaksi 4 hafta süreyle verilmelidir. Talasemi İntermedia ve Talasemi Major'da splenektomi sonrası, hasta taburcu olmadan önce renkli doppler ultrason ile değerlendirme önerilir. Post splenektomi, splenik ven trombozu geliştiren olgularda, tedavi dozu düşük molekül ağırlıklı heparini izleyerek 3–6 ay oral antikoagülan uygulaması olgu asemptomatik dahi olsa mutlaka verilmelidir. Uzun süreli aspirin uygulaması, talasemi intermedia veya arteriel tromboz için ilave risk faktörleri bulunan hastalar için önerilir (28). Splenektomi sonrası trombosit sayısının 1 000 000/mm³ üzerinde olduğu olgularda tromboprofilaksi için düşük doz asetil salisilik asit (100 mg/gün) verilir. Splenektomili hastaların elektif cerrahilerinde perioperatif tromboprofilaksi önerilir. Talasemili hastaların tromboz için ilave risk oluşturan durumlarında düşük molekül ağırlıklı heparinle antitrombotik profilaksi uygulanmalıdır (29,30).

6.1.7 β Talasemide kök hücre nakli

Çocukluk çağındaki Talasemi Major olgularında kök hücre nakli %85-90 şifa şansı sunmakta ve olguların %76-100'ü yaşamda kalmaktadır. Bu nedenle HLA tam uyumlu kardeş kök hücre vericisi varlığı değerlendirilmelidir. Hastanın yaşı, demir birikiminin şiddeti ve karaciğer fibrozisi/hepatomegali varlığı, kök hücre naklinin komplikasyonları ve sağ kalım üzerine önemli risk faktörlerdir (31,32)

KAYNAKLAR

1. Giardina P, Forget B. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al, eds. Hematology: Basic Principles and Practice (5th ed). Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008: 535-563.
2. Schwartz E Jr. Thalassemia syndromes. In: Miller D, Baehner R, eds. Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood (6th ed). St Louis, MO: Mosby; 1989: 428.
3. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*. 1997; 37: 135–140.
4. Rebullà P, Modell B: Transfusion requirements and effects in patients with thalassaemia major. *Lancet* 1991; 337: 277-280.
5. Rebullà P. Blood transfusions in beta thalassaemia major. *Transfus Med* 1995; 89: 739-761.
6. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood*. 2008; 111(2):583–587.
7. Guidelines for the Clinical Care of Patients with Thalassemia in Canada
8. Vishinski EP, Earles A, Johnson R.A, Silvija Hoag M, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood *The new England Journal of Medicine* Vol 322 no 23 1617-1621 1990
9. Wayne AS, Keyv SV, Nathan DG. Transfusion Management of sickle cell disease. *Blood* 1993; 81: 1109-23.
10. Pearlman ES, Ballas SK. When to transfuse blood in sickle cell disease? Lessons from Jehovah's Witnesses. *Ann Clin Lab Sci* 1994;24: 396
11. Russell MO, Goldberg HI, Hodson A, Kim HC, Halus J, Reivich M, et al. Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in sickle cell disease. *Blood* 1984;63: 162-9.
12. Schonewille H, van de Watering LMG, Brand A. Additional RBC alloantibodies after blood transfusions in a nonhematological alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006; 46: 630-35.
13. Sirchia G, Zanella A, Parravicini A, Morelati F, Rebullà P, Masera G; Red cell alloantibodies in thalassaemia major: Results of an Italian Cooperative study. *Transfusion* 1985; 25: 110–112.
14. Olivieri NF. The β -thalassaemias. *NEJM* 1999; 341(2): 99-109.
15. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine *Haematologica* 2004; 89: 1187–93.
16. Engelhard D, Cividalli G, Rachmilewitz EA. Splenectomy in homozygous beta thalassaemia: a retrospective study of 30 patients. *Br J Haematol*. 1975; 31(3): 391-403.
17. Cohen A, Gayer R, Mizanin J. Long-term effect of splenectomy on transfusion requirements in thalassemia major. *Am J Hematol*. 1989; 30(4): 254-256.

18. Taher, AT., Musallam, KM., Karimi, M., El-Beshlawy, A., Belhoul, K., Daar, S., Saned, MS., El-Chafic, AH., Fasulo, MR. & Cappellini, MD. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*, 2010, 115; 1886–1892.
19. Cappellini, M., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J., Taher, A. (Eds) (2008) *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. 2nd revised edn. Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus.
20. Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al. Chelation therapy in beta-thalassemia major: III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr*. 1981;99(5):695-699.
21. Odame I, Rund D. Evidence-based treatment of thalassemia major. In: Crowther M, Ginsberg J, Schunemann H, Meyer R, Lottenberg R, eds. *Evidence-Based Hematology*. Boston, MA: Blackwell; 2008:251-259.
22. Sabatino AD, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86-97.
23. Davies, JM., Lewis, MP., Wimperis, J., Rafi, I., Ladhani, S. & Bolton-Maggs, PH. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British committee for standards in haematology by a working party of the haemato-oncology task force. *British Journal of Haematology*, 2011, 155; 308–317.
24. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009, 58; 1042–1043.
25. Langley, J., Dodds, L., Fell, D. & Langley, GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. *BMC Infectious Diseases*, 2010; 10, 219.
26. Krauth, MT., Lechner, K., Neugebauer, EAM. & Pabinger, I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention – an unresolved issue. *Haematologica*, 2008, 93; 1227–1232.
27. Wang, H., Kopac, D., Brisebois, R., Sample, C. & Shapiro, AM. Randomized controlled trial to investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Canadian Journal of Surgery*, 2011, 54; 227–231.
28. Mannucci, PM. Red cells playing as activated platelets in thalassemia intermedia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 8; 2149–2151
29. Geerts, WH., Bergqvist, D., Pineo, GF., Heit, JA., Samama, CM., Lassen, MR. & Colwell, CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133; 381S–453S.
30. Gould, MK., Garcia, DA., Wren, SM., Karanicolas, PJ., Arcelus, JL., Heit, JA. & Samama, CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and

prevention of thrombosis, 9th edn. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141; e227S–e277S.

- 31.** Roberts IAG. Current status of allogeneic transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1997; 98: 1-7.
- 32.** Lawson SE, Roberts IA, Amrolia P, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres. *Br J Haematol*. 2003; 120:289–95.

6.2 ORAK HÜCRELİ (SICKLE CELL) ANEMİ

Hemoglobin yapısındaki Beta globin zincirini kodlayan Beta globin genindeki nokta mutasyonu sonucu üretilen zincire “sickle zinciri” ve bu globin zincirinin yapısında yer aldığı hemoglobin tipine de HbS denilmektedir. Bu anormal hemoglobini homozigot olarak taşıyan bireylerde aneminin yanı sıra damar endoteline eritrositlerin adezyonu sonucu vaz-oklüzyon, pıhtılaşmanın aktivasyonu, trombosit aktivasyonu ve hemoliz ile karakterli vaskülopati görülür. Orak hücreli anemide morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri; yineleyen vaz-oklüziv krizler, şiddetli anemi, enfeksiyonlar, akut göğüs sendromu ve çoklu organ yetmezlikleridir (1-3).

6.2.1 Orak hücreli anemide transfüzyon

Amaç

Orak hücreli anemi olgularında transfüzyonun 2 amacı vardır;

- ✓ Doku oksijenlenmesini iyileştirmek,
- ✓ Dolaşımdaki orak hücrelerin sayısını azaltarak organ hasarını önlemek.

Orak hücreli anemi hastaları ara sıra transfüzyon gereksinimi gösterdiği gibi kronik transfüzyon programına da alınabilir. Randomize çalışmalar ile orak hücreli anemi olgularında, serebrovasküler olayların önlenmesinde, gebelik ve akut göğüs sendromu gibi durumlarda transfüzyonun etkileri değerlendirilmiştir (4-8). Orak hücreli anemi olgularında transfüzyon; akut transfüzyon endikasyonları, elektif endikasyonlar ve kronik transfüzyon uygulamaları olarak sınıflandırılabilir.

Orak hücreli anemide ideal hemoglobin seviyesi

Orak hücreli anemi hastalarında (S/S) olağan koşullarda hemoglobin 6-8 g/dl arasında değişir. Bu seviyelerde hemoglobin, transfüzyon endikasyonu oluşturmaz. Orak hücreli anemi olgularında transfüzyon kararı için belirgin bir eşik değer yoktur. Anemi, kardiyak veya solunumsal semptom oluşturuyor ve tolere edilemiyorsa transfüzyon endikedir. Transfüzyon sonrası hiperviskoziteden kaçınmak için hemoglobin seviyesi, 10 gramdan yüksek seviyelere çıkarılmamalıdır.

Orak hücreli anemide akut transfüzyon endikasyonları

Orak hücreli anemide hemoglobin seviyelerinde ani düşmeler, kan kaybı dışında; akut aplastik kriz, karaciğer ve/veya dalakta akut sekestrasyon veya hemolitik kriz sonucu oluşabilir.

Aplastik krize bağlı aneminin derinleşmesi;

Genellikle Parvovirus B19 sorumludur. Parvovirus hematopoezi inhibe eder. Orak hücreli anemi olgularında dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi kısa olduğundan, eritrosit üretimindeki duraklama aneminin ciddi olarak derinleşmesi ile sonuçlanır. Eritropoez durduğu için retikülositopeni belirgindir ve aneminin derinliği transfüzyon gereksinimi doğurabilir (9).

Sekestrasyon krizine bağlı aneminin derinleşmesi;

Akut sekestrasyon krizi, genellikle erken çocukluk döneminde hızlı gelişen ve ölümcül bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. Kanın dolaşımdan ani olarak çekilip karaciğer ve/veya dalakta göllenmesi sonucu anemi derinleşir, hipovolemi ve hızlı gelişen splenomegali görülür. Semptomatik olgularda transfüzyon gereksinimi olur. Ancak sekestrasyondan sonra, eritrosit-

lerin dolaşıma geri döneceği ve bunun yüksek hemoglobin değerlerine ve hiperviskoziteye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (10-12).

Hemolitik krize bağlı aneminin derinleşmesi;

Viral, bakteriyel veya paraziter (malaria) enfeksiyonlar doğal olarak hemolizi artırırlar. Bu durumda akut kan transfüzyonu gerektirebilecek derin anemi oluşabilir. Hemolitik kriz, retikülosit sayısının yüksek bulunması ile aplastik krizden ayırt edilir.

Orak hücreli anemide akut göğüs sendromu

Göğüs ağrısı, dispne veya hipoksiye eşlik eden ve akciğerde radyolojik olarak infiltratif görünüm saptanan durumlardır. Pulmoner infarkt, enfeksiyon veya her ikisinin bir arada olması sonucu gelişebilir. Patogenezi karmaşık olup; inflamasyon, hipoksi, vazooklüzyon, yağ embolisi ve hipoventilasyon rol oynar. Bu durumda transfüzyon, doku oksijenlenmesini düzeltmek amacıyla uygulanır. Kontrollü olmayan bazı çalışmalarda, transfüzyon sonrası klinik olarak hızlı iyileşme tanımlanmaktadır (13, 14). Ancak pO₂ erişkinde <60 mmHg ve çocukta <70 mmHg olursa, derhal exchange transfüzyon uygulaması ile dolaşımdaki HbS düzeyinin %30'un altına indirilmesi önerilir (11). Retrospektif bir çalışmada, akut göğüs sendromunun tedavisinde basit transfüzyon veya exchange transfüzyon arasında fark olmadığı bildirilmiştir (15). Akut göğüs sendromunun tedavisinde uygulanacak transfüzyonun tipi konusunda kesin kanıt oluşturabilecek nitelikte bir çalışma bulunmadığı bildirilmiştir (16).

Akut serebrovasküler olay

Orak hücreli anemi olgularında serebrovasküler hastalık sıklığı %11 olup, insidansının en yüksek olduğu yaş grubu 2-9 yaş arası çocuklardır (17, 18). Akut serebrovasküler olayda hızla transfüzyon yapılması, uzun dönem nörolojik fonksiyon üzerine etkili değildir (19). Ancak teorik olarak, akut serebrovasküler olaydan hemen sonra gerçekleştirilen transfüzyonun doku perfüzyon ve oksijenizasyonunu artırarak dönüşümsüz iskemi ve iskemik alanın genişlemesini önlediği düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada akut serebrovasküler olay geçiren çocukta başlangıç tedavisi olarak exchange transfüzyon, normal transfüzyona göre, ikinci bir serebrovasküler olay gelişimini önlemede daha etkin bulunmuştur (20). Karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamasıyla beraber, uzman görüşü, serebrovasküler olayın kesin transfüzyon endikasyonu oluşturduğu yönünde olup, HbS düzeylerini <%30 olacak şekilde exchange transfüzyon yapılması önerilir (19-21).

Çoklu organ yetmezliği

Orak hücreli anemide vazooklüziv kriz nedeniyle en az 2 organda şiddetli organ yetmezliği gelişmesidir. Bu durumda, HbS düzeylerini <%30 olacak şekilde exchange transfüzyon yapılması önerilir (22).

Priapizm

Seksüel uyarı olmaksızın, istem dışı olarak en az 4 saat süren ağrılı ereksiyondur. Priapizm özellikle adölesan dönemde siktir. Priapizm çok ağrılıdır ve kalıcı erektil disfonksiyon nedeni olabilir. Tıbbi acil durum olarak değerlendirilen priapizmde akut transfüzyonun yararı tartışmalıdır (23).

Akut ağrılı (vazo-oklüziv) kriz

Komplike olmayan vazo-oklüziv krizde transfüzyon veya exchange transfüzyon endikasyonu yoktur (10,11).

Orak hücreli anemide elektif transfüzyon endikasyonları

Orak hücreli anemide preoperatif hazırlık

Cerrahi öncesinde HbS düzeyini azaltmak amacıyla exchange transfüzyon yapılması da tartışmalıdır. Elektif cerrahi olgularında operasyon öncesi basit eritrosit transfüzyonu (hedef Hb 9-10 g/dl) ile exchange transfüzyon (hedef HbS<%30) karşılaştırıldığında postoperatif komplikasyon ve akut göğüs sendromu gelişimi sıklığı iki grupta benzer bulunmuştur. Oysa, exchange transfüzyon grubunda transfüzyona bağlı komplikasyonların sıklığı 2 kat daha yüksek bulunmuştur (7). Operasyon öncesi hiperviskoziteye neden olmamak için hemoglobinin düzeyi 10 g/dl'yi aşmayacak şekilde transfüzyon yapılmalıdır (10,24,25).

Orak hücreli anemi olgularında gebelik

Orak hücreli anemide anne ve bebek ölümü sıklığı artmıştır. Profilaktik transfüzyon alan ve almayan gruplarda anne ve bebek ölüm oranları, benzer bulunurken profiltik transfüzyon uygulanan grubun ağrılı krizlerinde anlamlı azalma gözlenmiştir (8). Çođul gebelik ve perinatal mortalite öyküsü bulunan gebelerde uygulanması önerilir (24,26).

Orak hücreli anemide kronik transfüzyon

Orak hücreli anemide serebrovasküler olayın önlenmesi:

Serebral kan akım hızı >200 m/s olan olgularda serebrovasküler olay riskinin daha yüksek olduğu ve bu eşik değerle kronik transfüzyon programına alınan çocuklarda, alınmayanlara göre serebrovasküler olay gelişme riskinin %90 daha az olduğu saptanmıştır (6). Bu amaçla kronik transfüzyon programına alınan çocuklarda transfüzyonun ne kadar sürdürüleceği ayrı bir tartışma konusudur (27-30).

Serebrovasküler olay gelişen erişkinlerde ise kronik transfüzyon programının profiltik olarak uygulanmasının yararı prospektif olarak incelenmemiştir. Orak hücreli anemi olgularında sessiz serebral infarktlar gelişimi magnetik rezonans görüntüleme ile gösterilebilir. Bu infarktların nörokognitif fonksiyonlarda azalmadan sorumlu olduğu bildirilse de (31), kronik transfüzyon uygulama endikasyonu yoktur.

Orak hücreli anemide akut göğüs sendromunun önlenmesi

Akut göğüs sendromu orak hücreli aneminin ölümcül bir komplikasyonudur. Tekrarlayan akut göğüs sendromunun önlenmesinde hidroksiüre bir tedavi seçeneğidir. Hidroksiüreye karşı tekrarlayan akut göğüs sendromu gelişen hastalar için HbS<%50 olacak şekilde kronik (exchange) transfüzyon uygulaması önerilmektedir (32,33).

Orak hücreli anemide vazo-oklüziv krizlerin önlenmesi

Hidroksiüre tedavisinin ağrılı vazo-oklüziv krizleri anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (21). Kronik transfüzyon programının da vazo-oklüziv krizleri azalttığı bilinmekle beraber, alloimmünizasyon, demir birikimi ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar dikkate alındığında, hidroksiüreye yanıt vermeyen, şiddetli ve sık tekrarlayan ağrılı krizleri olan hastalar ile sınırlı tutulmalıdır (33)

6.2.2 Orak hücreli anemide kronik kan transfüzyonu komplikasyonları

Orak hücreli anemide alloimmunizasyon

(Bkz. Beta Talasemide transfüzyon politikası)

Orak hücreli anemide demir birikimi

(Bkz. β Talasemide transfüzyonel demir birikimi)

Orak hücreli anemi olgularında, kronik transfüzyon politikası yerine exchange transfüzyon uygulaması ile demir birikimi ve şelasyon gereksinimi önlenabilir. Ancak bu uygulama ile daha fazla donör kanı ile karşılaşılacağı ve bu durumun alloimmünizasyon ve transfüzyonla geçen enfeksiyonlar gibi riskleri arttıracığı akılda tutulmalıdır. Orak hücreli anemide, beta talasemiden farklı olarak gastrointestinal demir emiliminde artış yoktur. Ayrıca, orak hücreli anemi olgularında şiddetli hepatik ve sistemik demir birikimine karşın kardiyak demir birikimi daha nadiren gelişir (34).

KAYNAKLAR

1. Blood Transfusion Guideline, 2011, National Users' Board Sanquin Blood Supply, Organization; CBO, Netherland (Bu bölümün hazırlanmasında temel kaynak olarak kullanılmıştır).
2. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 803 – 26.
3. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003; 123: 359 – 65.
4. Styles LA, Abboud M, Larkin S, et al. Transfusion prevents acute chest syndrome predicted by elevated secretory phospholipase A2. *Br J Haematol* 2006; 136: 343 – 44.
5. Adams RJ, Brambilla D. The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 2769 – 2778.
6. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5 – 11.
7. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease 1995; 333: 206 – 13.
8. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant females with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Eng. J Med* 1988; 319: 1447-52.
9. Smith-Whitley K, Zhao H., Hodinka RL. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 422-427.
10. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol*^[SEP] 2001; 38 (1 Suppl 1):5-13.
11. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL et al. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfus Med Rev.* 2007; 21: 118- 33.
12. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 15-21.
13. Mallouh AA, Asha M. Beneficial effect of blood transfusion in children with sickle cell chest syndrome. *Am J Dis Child.* 1988; 142: 178-82.
14. Emre U, Miller ST, Gutierrez M, et al. Effect of transfusion in acute chest syndrome of sickle cell disease. *J Pediatr* 1995; 127: 901-4.
15. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, et al. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia in adults. *Transfusion* 2009; 49: 863-68.
16. Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, et al. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1).
17. Powers DR. Management of cerebral vasculopathy in children with sickle cell anaemia.

Br J Haematol. 2000;108: 666–78

18. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–94.
19. Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations. *Semin Hematol* 1991;28: 213–9.
20. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2006; 149:710-2.
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.

BÖLÜM 7
TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNOLojİK
KOMPLİKASYONLAR

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ

*Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi*

Uzm. Dr. Ömür KAYIKÇI

*Memorial Bahçelievler Hastanesi
Hematoloji Kliniği ve Kök Hücre Nakli Merkezi*

7. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

7.1. GİRİŞ

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 (TACO) 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 antikörlerin etkileşimleri sonucu gelişir. Kan transfüzyonu sonrası gelişebilen başlıca immünolojik reaksiyonlar şunlardır:

- Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (HTR): Akut ve Gecikmiş
- Febril Nonhemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)
- Transfüzyon İlişkili Graft-versus-Host Hastalığı (TA-GvHH)
- Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)
- Allerjik Transfüzyon Reaksiyonları: Ürtiker ve Anafilaksi
- Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon (TRİM)
- Post Transfüzyon Purpura (PTP)
- Alloimmünizasyon
- Mikrokimerizm

7.2. HEMOLİTİK REAKSİYONLAR

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre akut ve gecikmiş transfüzyon reaksiyonu olarak iki alt gruba ayrılır. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunda (AHTR) semptomlar ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkarken, gecikmiş tipte bulgular tipik olarak 24 saat-ten 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-Jka 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 tübuler 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?

Transfüze edilen eritrositlerin alıcıda immün aracılığı yıkımıdır.

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu SEBEBİ nedir?

En sık neden ABO uyumsuz kan transfüzyonudur (anti-A, anti-B).

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.

Operasyon sırasında AHTR'yi nasıl anlayabilirim?

Operasyon sırasında aşırı kanama, yaygın sızıntı şeklinde kanama, açıklanamayan hipotansiyon, hemoglobinüri ve taşikardi ile kendi gösterebilir.

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, direkt coombs testi (DAT), kan grubu ve çapraz karşılaştırma için tetkik edilmelidir (2,5).

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu şüphesinde NE YAPMALIYIM?

- ✓ Transfüzyona hemen son verilmeli
- ✓ Doğru hastaya doğru ünitenin verildiği kontrol edilmeli (kayıt/ünite kontrol)
- ✓ Hastadan idrar örneği ile hem hasta hem de verilen kandan yeterli miktarda kan örneği alınmalı
- ✓ Kan kültürü örneği gönderilmeli
- ✓ Hemoliz varlığını belirlemek için testler yapılmalı: Hemogloblin (Hb)/trombosit (PLT) sayımı, serum LDH, bilirubin ve haptogloblin düzeyi, Coombs testleri, plazma ve idrarda Hb tayini
- ✓ Koagülasyon testleri çalışılmalı (erken dönemde normal):aPTT/PT, fibrinojen düzeyi, Fibrin yıkım ürünleri (D-dimer)
- ✓ Kan merkezine kan örneği gönderilmeli: nakledilen üniteden ABO tip tayini, verici ünitesi örneğinden antikor tarama, verilen ünite ile alıcı serumunda (transfüzyon sonrası serum) çapraz karşılaştırma ve direkt DAT çalışılmalıdır.

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 vazopresor tedavi bazen gerekebilir. Ciddi böbrek yetmezliğinde hemodiyaliz gereksinimi olabilir (2).

Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişti: NASIL TEDAVİ EDEBİLİRİM?

- ✓ Transfüzyona hemen son verilmeli (Reaksiyonun şiddeti; doz bağımlıdır)
- ✓ Bol sıvı ve diüretik verilerek akut böbrek yetmezliği önlenmeye çalışılmalı: Furosemid veya mannitol verilmeli.
- ✓ Bikarbonat verilerek idrarın alkali yapılması (idrar pH >7.0), hemogloblinin asit hema-tin şeklinde böbrek distal tübülüne çökmesini önleyebilir.
- ✓ Koagülopati gelişmiş ise tedavi edilmelidir: Trombosit, taze donmuş plazma, kriyopre-sipitat verilebilir.
- ✓ Ağır olgularda yüksek doz kortikosteroid, oksijen, dopamin gerekebilir.
- ✓ Akut böbrek yetmezliği durumunda: hemofiltrasyon ve hemodiyaliz gerekebilir.
- ✓ Terapötik eritrosit aferezi ile uyumsuz eritrositlerin sayısı azaltılabilir.

Akut HTR'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- ✓ Kan grubu tayini ve antikor tarama testlerinin doğru ve eksiksiz yapılması
- ✓ Çapraz karşılaştırma ve transfüzyon öncesi uygunluk testlerinin eksiksiz yapılması
- ✓ Operasyona gidecek hastalara hasta bilgileri ve kan grubunu içeren bileklik takılması
- ✓ Transfüzyon öncesi hasta bilgileri ile kan ürünü üzerindeki bilgilerin karşılaştırılması, kan grubu uyumuna bakılması
- ✓ Kan verilen setten %0,9'luk NaCl dışında mayi verilmemesi

7.2.2 Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR)

Gecikmiş HTR; kişinin daha önceki gebelik, transfüzyon ya da transplantasyon gibi nedenlerle karşılaştığı yabancı eritrosit antijenleriyle yeniden karşılaşması sonucu gelişen anamnestik antikor yanıtını ifade eden, genellikle transfüzyon sonrası 2-10 gün içerisinde görülen ve hemolizin genellikle ekstrasvasküler olduğu bir transfüzyon reaksiyondur (1,2,4).

Gecikmiş HTR nasıl TANIMLANIR?

Transfüzyon sonrası 2-10 gün içerisinde gözlenen ekstrasvasküler hemolizdir.

Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu 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 edilemezler (4).

Gecikmiş HTR SEBEBİ nedir?

Sebepler sıklıkla Anti-Rh, anti-Kell anti-Kidd, anti-Duffy antikorlardır. Bu olgularda ABO uyumsuzluğu söz konusu değildir.

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 konulmaktadır (2,6).

Gecikmiş HTR KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

Genellikle daha hafif seyirlidir. Ateş, anemi, sarılık ile karakterizedir.

Ciddi hemolizin yokluğunda tedavi gerekmez. Semptomatik olgularda intravenöz sıvı verilmesi genellikle yeterlidir.

Gecikmiş HTR'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

Genellikle IV sıvı verilmesi yeterlidir.

Daha önce gecikmiş transfüzyon reaksiyonu gelişen hastalara gerektiğinde yeni transfüzyon öncesi antikor tanımlama testleri yapılmalı ve bu antijeni içermeyen bileşenler 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.

7.3. FEBRİL NONHEMOLİTİK TRANSFÜZYON REAKSİYONU

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 1⁰C 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.

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.

Transfüzyon sırasında ateş geliştiğinde NE YAPMALIYIM?

- ✓ Aksi ispat edilene kadar hemolitik transfüzyon reaksiyonu olarak kabul edilmeli
- ✓ Transfüzyona ara verilmeli
- ✓ Öncelikle ateş nedeni sorgulanmalı: FNHTR, akut hemoliz, bakteriyel kontaminasyon, akut akciğer hasarı?
- ✓ Transfüzyona devam etmeden önce hemolitik reaksiyon ve bakteriyel kontaminasyon olasılığından mutlaka uzaklaşmak gerekli
- ✓ Başka bir neden düşünülüyorsa ileri tetkik yapılmalı ve transfüzyona devam edilmemelidir.

FNHTR'ye hem verici kaynaklı lökositler, hem de kan bileşenlerinin depolanması sırasında ya da transfüzyonu sonrasında gelişen sitokin birikimi sebep oluyor gibi görünmektedir. Verici lökositleri ve alıcı antikorları arasında gelişen etkileşim verici lökositlerinden ya da alıcı monositlerinden IL-1 salgılanmasına; bu da hipotalamustan prostaglandin E2 (PGE2) üretimi yoluyla ateşe sebep olmaktadır. Dolayısıyla transfüze edilen lökositlerin sayısı azaltılarak bu reaksiyonun sıklığı azaltılabilir (2,6,7).

FNHTR SEBEBİ nedir?

Trombosit, lökosit antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyonlar ve TNF, IL-1, IL-6, PGE2 gibi sitokinlerin artışıdır.

Her ünite tam kan ya da modifiye edilmemiş eritrosit konsantreleri kabaca $2-5 \times 10^9$ lökosit içerir. Total lökosit sayısı şayet 5×10^8 'in altına indirilebilirse FNHTR büyük ölçüde önlenbilir. Bu SF ile yıkama, dondurma ve degliserolizasyon, “buffy-coat”ın uzaklaştırılması ve filtreleme gibi değişik yöntemler kullanılarak çeşitli derecelerde başarılabilir (7). Evrensel lökoredüksiyon kabaca eritrosit ya da trombosit konsantrelerinde lökositlerin standardize edilmiş belirli bir saflık derecesine kadar uzaklaştırılması işlemi olarak tanımlanabilir. Genel olarak lökoredüksiyon FNHTR, trombosit refrakterliği (HLA antijen alloimmünizasyonuna sekonder) ve de transfüzyonla ilişkili sitomegalovirus (CMV) geçişi riskini önlemeye yardımcı olur. Bu üç risk altındaki hastalarda lökoredüksiyon, hem klinik olarak etkili hem de maliyet etkin bir yaklaşım gibi durmaktadır (1). Günümüzde en etkili lökoredüksiyon yöntemlerinden biri olan yeni kuşak filtrelerle lökosit sayısı 5×10^6 , hatta genellikle 1×10^6 'nın altına indirilebilir. FNHTR'nin küçük bir bölümü yeni kuşak filtre (depolama sonrası) kullanılmasına rağmen yine de oluşabilir ki, bundan depolama sırasında oluşan sitokin birikimi esas olarak sorumludur (7).

Lökoredüksiyon işlemi kan bileşenlerinin hazırlanmasından hemen sonra depolanma öncesi ya da yatak başında uygulama öncesi yapılabilir (8). Yatak başı uygulamanın yegane avantajı lökoredükte edilen bileşenin yalnızca gerektiğinde kullanılması ve böylece gereksiz filtrasyon nedeniyle oluşan ek maliyeti azaltmasıdır. Buna karşın depolama öncesi lökoredüksiyonun avantajları ise hemen kullanılabilir olması, azalmış sitokin ve histamin içeriği (dolayısıyla daha az FNHTR), potansiyel olarak azalmış alloimmünizasyon, immünsüpresyon ve septik transfüzyon reaksiyonlarıdır. Söz konusu avantajları depolama öncesi lökoredüksiyonu tercih nedeni yapmaktadır. Aslında maliyet konusu hesaba katılmaz ise depolama öncesi lökoredüksiyon tartışılmaz bir şekilde yatak başı uygulamadan üstündür. Kronik transfüzyon gerektiren hastalar, potansiyel transplant alıcıları, önceden FNHTR geçiren hastalar, seronegatif ürün mevcut olmadığında CMV seronegatif hastalar ve kardiyak cerrahi geçiren (kardiyak reperfüzyon hasarını azalttığından) hastalar için kan bileşenleri lökoredüksiyon yapılarak verilmelidir (6,7).

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 ile lökositlerden salınan sitokinlerin birikimi de önlenir. Yatak başı uygulanan filtrasyon işlemine göre daha etkindir.

Asetaminofen ve antihistaminik profilaksisinin transfüzyondan belli bir süre önce verilmesinin FNHTR ve alerjik transfüzyon reaksiyonlarını önlemede etkisiz olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (9,10).

FNHTR gelişmesini nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- Kan bileşeninde lökositin azaltılması:
- İki den 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 İLİŞKİLİ GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI (TA-GvHH)

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 ilişkili 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 alta 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 inflamatuvar 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.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, alıcının ağırlığının kg'ı başına yaklaşık 10^4 lenfosit sayısının TA-GvHH oluşturmak için gerekli olduğunu göstermektedir (11).

İlk kez 1965 yılında bir immün yetmezlikli hastada tanımlanmış olmasına rağmen immün yetmezliği olmayan alıcılarda özellikle haploidentik akraba dışı ya da akraba vericilerden yapılan transfüzyonlarla da görülebilir (14,11). GvHH, transfüze edilen verici lenfositlerinin konağa karşı bir immün yanıt oluşturmamasından önce, alıcının immün sistemi tarafından yok edilmesi sayesinde çok nadir görülen bir reaksiyondur. Eğer HLA açısından aile üyelerinde olduğu gibi alıcı ve verici bir HLA haplotipini paylaşıyorsa (özellikle verici bu HLA haplotipi için homozigot ve alıcı da heterozigot ise) ya da kapalı toplumlarda olduğu gibi sınırlı bir haplotip çeşitliliği varsa (Japonya popülasyonunda olduğu gibi) sıklığı artmaktadır (4,11-14). Son dönemlerde kan bileşenlerinin ışınlanmaya başlanması ve gönüllü vericilerin yaygınlaşmasıyla sıklığı azalmıştır (11).

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.

İlginç bir şekilde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) taşıyıcılarında ve hatta AIDS hastalarında bile immünsüprese bir durum olmasına rağmen TA-GvHH gösterilememiştir. Bundan dolayı bu hastalar için rutin ışınlanmış kan kullanımı önerilmez (12,13). Ülkemizde gönüllü verici azlığı ve akraba vericilerin yaygınlığı düşünüldüğünde TA-GvHH açısından artmış bir risk olduğu öngörülebilir (6).

TA-GvHH klinik bir tanıdır ve transfüzyon sonrası 4-30 gün içerisinde ateş, ciltte sıklıkla yaygın olma eğiliminde olan makülopapüler döküntü, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğu ve ishal gibi GIS semptomları ile kendini gösterir (11,13,14). Temel laboratuvar bulguları pansitopeni, bozulmuş KCFT ve diyarenin indüklediği elektrolit anormallikleridir (11,13).

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.

Tanı başlangıçtaki semptomların görece hafif olması ya da bu semptomların altta yatan hastalığa atfedilmesi nedeniyle sıklıkla gecikir. Etkilenen bölgelerden alınan biyopsiler ile (çoğunlukla cilt biyopsisi) tanı doğrulanabilir (11,13). Tanıyı destekleyen histopatolojik cilt bulguları; epidermal mononükleer infiltrasyon, bazal membran dejenerasyonu ve eozinofilinin olmadığı bül formasyonudur. Eozinofilinin varlığı çoğunlukla ilaç erüpsiyonları ile ilişkilidir (13). Kesin tanı için alıcı dokularında verici kaynaklı hücrelerin gösterilmesi gerekmektedir (13,14).

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.

TA-GvHH mevcut tedavi seçeneklerinin hemen hepsine oldukça kötü yanıt verir. Genellikle ölümcül seyreder. Kortikosteroidler, ATG, siklofosfamid, metotreksat ve siklosporin gibi ajanlar denenmiştir ancak belirgin başarı sağlayamamışlardır (11,13, 14). Ultraviyole ışınlanması, pentoksifilin, İL-1 antagonistleri, süksinilaseton gibi bir takım deneysel yaklaşımlar denenmiş olsalar da (11) etkili bir tedavi seçeneğinin yokluğunda önleme stratejileri en önemli tedavi yaklaşımı olarak görünmektedir (5,11-14).

TA-GvHH'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

Kortikosteroidler, ATG, siklofosfamid, metotreksat ve siklosporin gibi immünespresif ajanlar verilmelidir. Ancak asıl tedavi, gelişiminin önlenmesidir.

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/degiserolize eritrositler, TDP ve kriyopresipitat verilmesi ile bu reaksiyon gelişmez (11,14).

Hangi kan ürünleri transfüzyonu sonrası TA-GvHH gelişmektedir?

Hücresel içerikli kan bileşenlerinin kullanımı sonucu gelişir.

- Tam kan
- Eritrosit konsantresi
- Trombosit konsantresi
- Granülosit konsantresi
- Dondurulmamış taze plazma

Lökoreduksiyonun transfüzyonla ilgili alloimmünizasyon, bazı hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları ve lökosit aracılığı ile geçen bazı enfeksiyonları azalttığı bilirse 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 önlenir. 25 Gy dozunda cesium veya cobalt ışınlanması önerilmektedir.

Tüm alıcılar için birinci derece yakınlarından alınan hücresel kan bileşenleri alıcı immünkompetan olsa bile ışınlanmalıdır. Taşıdığı yüksek lenfosit sayısı ve dolayısıyla yüksek risk

taşınması 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 hücresele kan bileşenleri ışınlanarak verilmelidir (6,8,14). Uzamış 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 rituximab kullananlarda ışınlanmış kan bileşeni kullanımını 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 toplanmasından 7 gün önce-nakil sonrası 3 aya kadar
- HLA uygun vericilerden alınan kan bileşeni
- Birinci 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, kladribin, klofarabin 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 kısalmıştır (28 gün). Diğer bir sakınca da ışınlamanın TA-GvHH'yi engelleyebilmesine rağmen diğer immün aracılı reaksiyonlarda (örneğin alloantikör oluşumu gibi) etkisiz oluşudur.

Radyoaktivite ve yukarıda sıralanan sakıncaları nedeniyle, patojen azaltma protokolleri gibi alternatif arayışlar gündeme gelmeye başlamıştır (12). Patojen inaktivasyonu psörolen bazı 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 alloantikör oluşumunu azaltması ve sitokin aracılı etkileri engellemesi gibi ek yararları da olabilir (12,13).

7.5. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ AKCİĞER HASARI (TRALI)

1980'lerden önce ciddi pulmoner hipersensitivite reaksiyonu olarak adlandırılan TRALI, transfüzyonun 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 anlaşılabilir 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 alan tanımlamadır (17-19). Bu son tanımlamaya göre TRALI, kan bileşeni verilmesi sırasında ya da izleyen 6 saat içerisinde yeni gelişen akut akciğer hasarı (ALI) veya 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 sonraki ilk 6 saat içerisinde akut akciğer hasarı veya akut solunum sıkıntısı sendromu gelişmesi durumudur.

Tablo 1. TRALI ve "Muhtemel TRALI" Tanı Kriterleri (17)

TRALI Kriterleri

1. ALI

- Akut başlangıç
- Hipoksemi: PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg veya oda havasında SpO₂ < %90
- PA Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon
- Sol atrial hipertansiyona ait kanıtının olmaması (örnek dolaşım yüklenmesi)

2. Transfüzyon öncesi ALI olmaması
3. Transfüzyon sırasında ya da 6 saat içerisinde gelişmesi
4. ALI gelişimi için geçici alternatif risk faktörlerinin olmaması

Muhtemel TRALI Kriterleri

1. ALI
2. Transfüzyon öncesi ALI olmaması
3. Transfüzyon sırasında ya da 6 saat içerisinde gerçekleşmesi
4. 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 cinsten de eşit sıklıkta rastlanılır (22). Bununla birlikte TRALI açısından en yüksek risk yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hasta grubunda bulunuyor gibi gözükmektedir (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
<ul style="list-style-type: none">• Aspirasyon• Toksik inhalasyon• Pnömoni• Akciğer kontüzyonu• Boğulma	<ul style="list-style-type: none">• Ciddi sepsis• Şok• Multiple travma• Yanık• Akut pankreatit• Kardiyopulmoner bypass• İlaç aşırı dozu

TRALI ile kan bileşenleri arasındaki ilişkiye bakacak olursak; plazma içeren kan bileşenleri özellikle tam kan kaynaklı trombosit konsantrisi ve hatta çok nadir olarak IVIG preparatları da dahil olmak üzere, hemen hemen tüm kan bileşenleri TRALI gelişimine sebep olabilir (18,23). Bunun dışında kadın verici ve çok doğum yapmış olma, bileşende yüksek düzeyde anti-HLA sınıf 2 antikor varlığı ve yine bileşende yüksek düzeyde insan nötrofil antikor (anti-HNA; anti-NA2, anti-NB1, anti-NB2) varlığı TRALI için risk faktörleridir (24).

TRALI SEBEBİ nedir?

Vericinin plazmasında bulunan HLA veya granülosit spesifik antijenlere karşı gelişmiş antikorlardır. Daha önce transfüzyon uygulanmış veya hamilelik öyküsü olanlarda daha sıktır.

TRALI verici kaynaklı, lökositlere karşı gelişmiş antikorların ve bazı çözünebilir faktörlerin infüzyonu sonucu kompleman kaskadının aktivasyonu, pulmoner lökostaz ve nötrofil aracılı akciğer hasarıyla ilişkili klinik bir durumdur. Klinik olarak ARDS'ye eş olan bu reaksiyonla ilgili bazı hayvan modellerinde bu iki klinik tablonun polimorfonükleer lökosit (PMNL) aracılığı ile gerçekleşen birbirinden bağımsız iki durumla ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk durum pulmoner endotel hücrelerinin aktivasyonudur ki bu endotel yüzeyinde adezyon moleküllerinin artışı, PMNL'lerin endotel yüzeyinde toplanmalarına ve aktivasyona hazır hale gelmelerine neden olur. Genelde endotel hasarı aktif enfeksiyon ya da sepsis, kısa zaman önce geçirilmiş cerrahi, travma gibi altta yatan klinik durumla ilişkilidir. Bu ilk olayı daha sonra kan bileşeni içerisinde bulunan bazı faktörlerin alıcı nötrofillerini aktive etmesi izler (21). Sonuçta bazı sitokinlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin ve proteazların salınımı endotelial hasar, kapiller sızıntı ve akciğer hasarı ile sonuçlanır (16,20-22,25). Alıcıda nötrofil aktivasyonuna sebep olan faktörler alıcı nötrofillerine karşı gelişmiş antikorlar veya bazı biyoaktif lipidlerdir (26,27). Verici kaynaklı lökosit antikorları alıcı nötrofilleri üzerindeki antijenlerle veya diğer bazı hücrelerdeki antijenlerle etkileştiğinde bu "immün TRALI" olarak bilinir. TRALI vakalarının %15'inde sorumlu bir antikor bulunmamıştır. Transfüze edilen bileşen içerisindeki biyoaktif lipidler veya diğer solubl faktörler biyolojik cevap düzenleyicileri olarak etki gösterebilir ki, bu antikor aracılığı olmayan mekanizma ile TRALI gelişimine neden olur ve "immün olmayan TRALI" olarak adlandırılır (15,16,22,26).

TRALI klinik bir tanıdır. Laboratuvar bulguları her ne kadar bu tanıyı desteklemeye yardımcı etse de, şart değildir. TRALI kendini transfüzyonu izleyen ilk 6 saat içerisinde ve genellikle de ilk iki saati içerisinde sinsi başlangıçlı takipne, dispne, siyanoz ve kardiyak fonksiyonların normal olduğu pulmoner yetmezlik tablosu şeklinde gösterir. Radyolojik olarak PA akciğer grafisinde pulmoner ödeme uyumlu yaygın bilateral infiltrasyon izlenir (15,16,20,23). Tüm kan bileşenleri ile TRALI izlenebilirse de TDP ve tam kan kaynaklı trombosit konsantreleri en sık bildirilen ürünlerdir (20).

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.

Ayırıcı tanıda transfüzyon sonrası solunum sıkıntısı yaratabilecek hemolitik transfüzyon reaksiyonları, sepsis, anafilaksi gibi diğer sebepler ve özellikle de transfüzyonla ilişkili volüm yüklenmesi akılda tutulmalıdır (28). Genel bir kural olarak ateş, hipotansiyon, geçici lökopeni ve diürece cevapsızlık TRALI'yı düşündürürken volüm fazlalığını düşündüren juguler venöz dolgunluk, konjestif kalp yetmezliği öyküsü ve hipertansiyon transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesini akla getirir. Beyin natriüretik peptid (BNP) kardiyojenik pulmoner ödeme, kardiyak kökenli olmayı ayırt etmede faydalı bir belirteçdir. Ayırıcı tanı için yapılabilir (22,28).

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.
- Anaflaktik 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.

TRALI'nın spesifik tedavisi yoktur. TRALI'dan şüphe edildiğinde transfüzyon hemen durdurulmalı ve Transfüzyon Merkezine durum bildirilmelidir. Hemodinamik stabilitenin sağlanması ve erken mekanik ventilasyon ihtiyacının değerlendirilmesi, tedavinin ana unsurlarıdır. Hafif vakalarda nazal oksijen yeterli olabilir ancak vakaların %70'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekmektedir. Hipotansif vakalarda vazopressör ajanlar gerekebilir. Diüretik kullanımının belirgin faydası gösterilemediği gibi başlangıçta hemodinamik stabil hastalarda hipotansiyon sebebi olabilir (15,22, 23). Kortikosteroid kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar olsa da prospektif çalışmaların olmayışı nedeniyle steroid tedavisi bugün için rutin önerilmemektedir (22,23).

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.

Çoğu hastada TRALI 48 saat içerisinde iyileşirken normal radyolojik bulguların gözlenmesi 4 günü alabilir. Bazı hastalarda da hipoksemi ve pulmoner infiltrasyon 7 güne kadar sürebilir (15).

TRALI mortalitesi %5-10 arasındadır. Buna karşılık kritik hasta grubunda mortalite belirgin olarak daha yüksektir. Birçok ALI vakasının aksine geri dönüşümsüz akciğer hasarı TRALI de beklenmez ve pulmoner fonksiyonlar genellikle düzelir (27).

Her ne kadar kan bileşenlerinin yıkanması TRALI ile ilişkili mediatörleri kan bileşeninden uzaklaştırabilse de hem zaman alıcı hem de pahalı bir yöntemdir. Depolama öncesi lökoreduksiyon bazı lökosit ve trombosit aracılı mediatörleri azaltabilse de biyolojik cevap düzenleyicileri aracılığıyla gerçekleşen immün olmayan TRALI'yı önlemede etkili değildir (20). Gebelikte oluşan alloimmünizasyonun sonucu olarak kadınlar TRALI açısından daha yüksek

riskli bağışçı grubunu oluşturmaktadırlar. Bu epidemiyolojik veri sonrası cinsiyete göre bağışçı kısıtlaması TRALI insidansını azaltmak için uygulanabilecek önemli bir stratejidir. TDP ve trombosit konsantrisi gibi bağışçı kaynaklı antikorları yüksek oranda içeren yüksek plazma içerikli ürünler 6 kat daha fazla TRALI gelişimi riski taşır. Klinik olarak kanıtı TRALI yaklaşık olarak her 5000 transfüzyonda bir olarak görülür. Her ne kadar erkek bağışçı kullanımını destekleyen veriler gözlemsel tabiatta çalışmalara dayansa da yine de ikna edicidir ve cinsiyete dayalı verici tercihi kullanımı muhtemelen artacaktır (1). Buna karşın bu yaklaşım birkaç sakıncayı içinde barındırır. Birincisi kan bağışçısı sayısı zaten azdır ve bu yaklaşım kan bağışçıları için negatif bir etki oluşturabilir. İkincisi bu yaklaşım kan bileşenindeki TRALI'ye neden olan immün olmayan faktörleri etkileyemez ve alıcıya ait duyarlaştırıcı faktörlere de etkisi olmadığından sınırlı yarar sağlar (25). Havuzlanmış solvent deterjan plazma kullanımının da TRALI gelişimini azalttığı bilinmektedir ve bazı Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (22).

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 olarak kullanılmasının 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

7.6. ALLERJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Transfüzyonla ilişkili allerjik reaksiyonlar çok daha sık olan hafif ürtiker benzeri reaksiyonlardan çok daha nadir olan hipotansiyon, bronkospazm, stridor ve gastrointestinal semptomlarla karakterize hayatı tehdit edici anafilaktik reaksiyonlara kadar geniş yelpazede görülebilir (4). Anafilaksi nadir, hayatı tehdit eden akut bir komplikasyondur.

Ürtikeryal reaksiyonlar önceden duyarlanmış kişide verici solubl antijenleri nedeniyle gerçekleşir ve tipik olarak doz bağımlıdır (1,4). Mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olarak ürtiker benzeri lezyonları oluşturur (2). Daha ciddi anafilaktik reaksiyonlar ise IgA eksikliği yanı sıra kompleman karşıtı antikorlar ve insan lökosit antijenleri (HLA) gibi diğer plazma proteinleri ile daha da sık ilişkilidir (4,29).

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonlarının SEBEBİ nedir?

Plazma proteinlerine karşı reaksiyon sonucu gelişir. Plazma ve trombosit konsantrileri ile daha sıktır.

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonları plazma, eritrosit, trombosit, granülosit, kriyopresipitat ve gammaglobulin içeren bileşenlerin transfüzyonu ile gerçekleşebilir ve transfüzyonun başlangıcını takiben birkaç saniye ile birkaç dakika gibi kısa sürede oluşabilir. Hızlı başlangıç

karakteristiktir. Görülme sıklığı %1-3'dür (2). Literatürde değişik sıklık oranları bildirilmesine karşın alerjik transfüzyon reaksiyonları insidansı trombosit transfüzyonları için % 3.7, eritrosit konsantreleri için %0.15'dir. Trombosit transfüzyonlarının diğer kan bileşenlerinden daha yüksek risk taşımasının nedeni bilinmemektedir (30).

Anaflaktik transfüzyon reaksiyonunun SEBEBİ nedir?

Çoğunlukla Ig A eksikliği olan kişilere IgA içeren kan bileşeni verilmesidir.

Alerjik transfüzyon reaksiyonlarına sebep olan allerjenler IgA ve haptoglobulin (Hp) gibi plazma proteinleridir. Her ne kadar bu proteinler aracılı reaksiyonların bir kısmı çok ciddi reaksiyonlara yol açabilse de, gerçek sıklığı bilinmemektedir. Çoğu IgA ilişkili reaksiyon, IgA eksikliği (serum IgA <0,5 mg/L) olan kişilerde görülür ve bunların serumunda IgA'ya ya da subgruplarına karşı spesifik antikorlar tespit edilebilir. IgA eksikliğine bağlı reaksiyonlar daha çok Avrupa ülkelerinde görülürken haptoglobulin eksikliği ile ilişkili olanlar ise daha sık Doğu Asya'da görülmektedir. Bunların dışında nadir de olsa komplemanın C4 bileşeninin eksikliğine bağlı, Von Willebrand faktör eksikliğine bağlı, Faktör IX inhibitörü olan hemofili B hastasında FIX transfüzyonu sonrası ve verici aracılığı ile transfüze edilen bazı besin allerjenlerine karşı (örneğin yer fıstığı) anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Yine, TDP için viral inaktivasyon amacıyla kullanılan metilen mavisi kaynaklı anaflaktik reaksiyonlar görülmüştür (30). Son zamanlarda elde edilen kanıtlar, alerjik reaksiyonla ilişkisini öngörmede alıcıya ait faktörlerin bileşene ait faktörlerden daha belirleyici olduğu ve önleme stratejilerinin ciddi reaksiyon eğilimine sahip bu hastalara yönelik olması gerektiği yönündedir (31).

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

Döküntü ve kaşıntı ile karakterizedir: ATEŞ yoktur.

IgE, mast hücreleri ve histamin anaflaktik reaksiyonlarda primer rol oynayan faktörler olmasına rağmen IgG aracılı sistemik anafilaksi reaksiyonları da hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu reaksiyonlarda histaminden ziyade platelet aktive edici faktör (PAF) ana kimyasal mediyatördür ve ayrıca bazofil, nötrofil ve monositler reaksiyonun başlangıcında önemli rol oynarlar. Alerjik reaksiyon gelişiminde kabul edilen bir alternatif mekanizma da, kan bileşenlerinin depolanmaları sırasında üründe biriken inflamatuvar sitokinler, kemokinler gibi biyolojik cevap düzenleyicilerinin transfüzyonu ile alerjik reaksiyonların gelişmesidir (30).

Transfüzyon sonrası ciddi bir anaflaktik reaksiyon gelişirse IgA ve haptoglobine karşı plazma protein antikor seviyeleri ve bu proteinlerin plazma seviyeleri ölçülmelidir. Eğer allerjen ve de antikorlar tespit edilemiyorsa yine de reaksiyonun alerjik tabiatta olup olmadığı bazı testler kullanılarak saptanabilir. Bunlardan biri triptaz ölçümüdür ki, bu enzim mast hücrelerinin sekretuar granüllerinde bol miktarda bulunmaktadır. Her ne kadar alerjik reaksiyonun faydalı bir belirteci olsa da triptaz ölçümü ile ilgili birkaç sakınca bulunmaktadır. Birincisi triptazın yarı ömrü dolaşıma salındıktan sonra 2 saattir ve bu süre hastanın serum örneğini test etmek için çok kısadır. İkincisi az miktarda triptaz alerjik reaksiyonun diğer aracısı olan bazofiller tarafından da üretilmektedir. Alerjik reaksiyonu saptayan diğer bir test de bazofil aktivasyon testidir (BAT) ki, bu test hastanın kan örneğinin çalışılması açısından zamansal kısıtlama içermez. Bu testte hastanın tam kan örneği bir allerjenle inkübe edilir ardından bazofil aktivas-

yonu akım sitometri yöntemi kullanılarak aktivasyon belirleyicileri ve hücre degranülasyonunun göstergeleri olan CD63 veya CD 203c düzeyleri ölçülerek belirlenmeye çalışılır (30).

Anaflaktik transfüzyon reaksiyonu KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir?

Anaflaksi transfüzyon başladıktan çok kısa bir süre sonra başlar. Birkaç mililitre plazma verilince dahi görülebilir. Ateş genellikle yoktur.

Her ne kadar trombosit transfüzyonu sonrası gelişen alerjik reaksiyonun sebebinin bileşen içerisindeki plazma proteinleri ve onlarla ilişkili antikorlar ya da biyolojik yanıt düzenleyicileri ile ilişkili olup olmadığı bilinmiyorsa da, bileşen içerisindeki plazmanın azaltılması alerjik reaksiyon gelişim riskini azaltmaktadır (29,30). Bu da buffy-coat yöntemi ile hazırlanmış trombosit kullanımı ya da aferez trombosit kullanımı gibi çeşitli yöntemlerle sağlanabilir. Bunun dışında diğer bir önleyici yöntem de yıkanmış trombosit kullanımıdır. Yıkanmış trombosit kullanımı plazma içeriğini diğer yöntemlere göre daha belirgin bir oranda azaltabilir ve alerjik reaksiyon gelişim riskini belirgin olarak düşürür. Ancak bu yöntemin bazı sakıncaları bulunmaktadır: 1) her ülkede onay almış bir yöntem değildir, 2) zaman alıcı bir yöntemdir, 3) yıkama plazmanın antimikrobiyal aktivitesini azaltabilir, 4) yıkama sonrası önleyici etkisinin süresi bilinmemektedir, 5) yıkama sonrası trombosit miktarı yıkanmamış ürünün %80-85'idir. Dolayısıyla ürün kaybına yol açabilen bir yöntemdir (30).

Eğer hasta ürtiker benzeri hafif bir reaksiyon gösterdiyse transfüzyon sürdürülebilir (2,5). Ancak ürtikerin daha ciddi bir reaksiyonun ilk belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda eğer ürtiker geriliyorsa dispne, hipotansiyon yoksa transfüzyona kaldığı yerden devam edilebilir (2). Tekrarlayan hafif alerjik reaksiyonlarda antihistaminik profilaksinin faydası gösterilemediğinden hastada transfüzyon öncesinde kullanımı önerilmemektedir. (10). Eğer reaksiyon tekrarlırsa sistemik antihistaminik verilir ve transfüzyon hızı azaltılır (2).

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonu gelişti nasıl TEDAVİ edebilirim?

Antihistaminik verilir. Transfüzyonun durdurulmasına gerek yoktur.

Ürtikeryal transfüzyon reaksiyonunu nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

Tekrarlayan vakalarda transfüzyon öncesi sistemik antihistaminik verilmelidir.

Ciddi alerjik transfüzyon reaksiyonlarında transfüzyon hemen durdurulmalı, anjioödem ve hava yolu obstrüksiyonu varlığında hastanın hava yolu açıklığı sağlanmalı ve adrenalin 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).

Anafaktik transfüzyon reaksiyonu gelişti nasıl TEDAVİ edebilirim?

- İnfüzyona son verilmeli ve
- ACİL anafaksi tedavisi yapılmalı: adrenalin, antihistaminik, steroid verilmelidir.

Trombosit, granülosit ve plazma gibi bileşenler gerektiğinde ise bu bileşenler tam IgA eksikliği olduğu bilinen bağışçılardan hazırlanarak verilebilir (8).

Anafaktik transfüzyon reaksiyonunu nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- IgA eksikliği olan kişiden hazırlanan kan bileşeni kullanılmalı
- Yıkanmış kan bileşeni kullanılmalı

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 İLİŞKİLİ İMMÜNMODÜLASYON (TRIM)

Allojeneik kan transfüzyonu sırasında alıcıya hem çözünebilir, 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 konsantrelerine 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 HLA uyumu, dendritik antijen sunan hücreler dâhil olmak üzere allojeneik verici lökositlerinin devamlılığını sağlar. Bu kadar uzun süre az sayıda da olsa verici hücrelerinin engrafman ve sağkalımından (mikrokimerizm) TRIM sorumlu olabilir. Lee ve arkadaşları verici lökositlerinin, allojeneik kan transfüzyonundan 1.5 yıl sonra bile, halen alıcıda bulunabildiğini göstermişlerdir. Transfüzyona bağlı mikrokimerizm, travma hastalarında gözlenmiştir. Ciddi travma nedeniyle hospitalize edilmiş olan hastaların yarısında taburculuk sırasında transfüzyon ilişkili mikrokimerizm saptanmıştır. TRIM etkisi hücrel kan bileşenlerinin depolanma öncesi filtrasyonu ile azaltılabilir (32).

TRIM SEBEBİ nedir?

- İmmünsüpresif etki daha çok bağışçı lökositleri ve plazmasından kaynaklanır.
- Kandaki lökositlerin, özellikle depolanma öncesinde uzaklaştırılması ile bu etkilerin kaybolduğu bildirilmektedir.

Depolanma sırasında hasarlanan lökositlerin içindeki granüller zamanla ortama salınır. Nielsen ve arkadaşları, histamin, eozinofilik katyonik protein, eozinofil protein X, myeloperoksidaz ve plazminojen aktivatör inhibitör-1'in depolanmanın 0-35.günleri arasında 3-25 kat arttığını göstermişlerdir. Histamin, eozinofilik katyonik protein, eozinofil protein X nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederken; histamin immünregülasyonda görev alır. Eozinofilik katyonik protein ile eozinofil protein X immünsupresyon ve doku hasarına da sebep olabilmektedir. Bu etkinin de önlenmesi için depolanma öncesi veya sonrası lökosit azaltma işlemi yapılması gerekir (32).

Solubl HLA proteinleri ve immünreaktif HLA peptidleri TRIM etkisinden sorumlu tutulmuştur. Solubl HLA antijenlerini içeren allojeneik plazma alıcının timik dolaşımına girer ve bu durum allojeneik donör antijenlerine karşı yönelmiş olan alıcı T hücrelerinin klonal delesyonu ile sonuçlanabilir. Allojeneik plazmada dolaşan solubl HLA peptidlerinin TRIM etkisi ancak otolog transfüzyon yapılarak engellenebilir (32).

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)
- İnflamatuar cevapta değişiklikler oluşması
- CD-200 reseptör sinyali
- Antijen sunumunda defekt
- Diğer nedenler

Transfüzyonun tümör gelişimi üzerine etkisi ile ilgili yaklaşık 90 çalışma incelenmiş olup, bunlar; 1) Kolorektal kanser (n=30), 2) Baş-boyun kanseri (n=14), 3) Meme kanseri (n=10), 4) Mide kanseri (n=8), 5) Akciğer kanseri (n=8), 6) ve Diğer kanserler (n=20) şeklinde özetlenebilir. Bu çalışmaların 55'inde tümör gelişimini olumsuz etkilediği, 35'inde herhangi bir etkisinin bulunmadığı ifade edilmiştir. TRIM'in kanser nüksü üzerine etkisi ile ilgili üç randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. İki çalışmada, buffy coat azaltılmış allojeneik eritrosit transfüzyonu, preoperatif otolog eritrosit transfüzyonu ile karşılaştırılmıştır ve kanser nüksünün artmadığı gözlenmiştir. Üçüncü çalışmada ise, depolanma öncesi lökofiltrasyon yapılan eritrositlerin transfüzyonu ile buffy coat azaltılmış eritrosit transfüzyonu karşılaştırılmıştır. Kanser nüksü ve postoperatif enfeksiyon açısından fark saptanmamıştır.

Kardiak cerrahi yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda da depolanma öncesi lökosit deplesyonu yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında postoperatif enfeksiyon riski açısından değişiklik gözlenmemiştir. Ancak bu çalışmaların sonucunda lökosit deplesyonu yapılmış eritrosit transfüzyonu alan hastaların transfüzyon sonrası 3 aylık mortalitelerinin daha az olduğu saptanmıştır (34).

Opelz ve arkadaşlarının renal transplant ile ilgili bulgularından sonra, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yer alan 14 transplantasyon merkezinden, kadavra vericisi olan 423 renal transplant hastasının alındığı benzer bir çalışma rapor edilmiştir. Hastalar eritrosit konsantrasyonu verilenler ve verilmeyenler olarak ikiye ayrılmıştır. Birinci yılın sonunda renal allogreft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %90, yapılmayanlarda %82 (p=0,02), beş yılın sonunda renal allogreft sağkalımı transfüzyon yapılanlarda %79, yapılmayanlarda %70 (p=0,025) olarak bulunmuştur (32).

Sonuç olarak, TRIM'in insanlarda renal allograft sağkalımını uzatmak gibi pozitif etkilerinin yanında, çok sayıda negatif etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Şu ana kadarki bilgilerimiz, TRIM etkisini azaltabilmek için üniversal lökosit deplesyon yapılmasının sadece kardiak cerrahi hastalarında faydalı olduğunu desteklemektedir.

Lökosit azaltılmasının faydaları nelerdir?
<i>Kanıtlanmış etkinlik:</i> <ol style="list-style-type: none">1. FNHTR2. Trombosit refrakterliği3. CMV enfeksiyonu
<i>Muhtemel etkinlik:</i> <ol style="list-style-type: none">1. postop bakteriyel enfeksiyon2. postop mortalite
<i>Aşağıdaki riskleri azaltabilir:</i> <ol style="list-style-type: none">1. HTLV ve diğer viral geçişler2. Bakteriyel sepsis3. Tümör gelişimi

7.8. POST TRANSFÜZYON PURPURA

Post transfüzyon purpura (PTP), ilk kez Shulman ve arkadaşları tarafından kan transfüzyonu sonrası 1 hafta içinde gelişen ciddi megakaryositik trombositopenik purpura olarak tanımlanan nadir (1/200.000-1/700.000) bir durumdur (2).

PTP nasıl TANIMLANIR?

Transfüzyon sonrası gelişen immün trombositopenidir.

Genellikle daha önceden gebelik ile sensitize olmuş olan kadınlarda görülür. Eritrosit, granülosit ve trombosit transfüzyonu sonrası görülebilir. Mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte, transfüze edilen trombositler ile hasta serumunda bulunan trombosit antikorlarının (anti-HPA-1a, 1b, 3a, 3b, 4a, 5a, 5b, 15) reaksiyona girmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (2). Bu antikorlar hem bağışçı trombositlerinin hem de kişinin kendi trombositlerinin yıkımına

neden olur. Bu nedenle trombositopeniyi düzeltmek için trombosit konsantrasi verilmesi önerilmemektedir.

PTP SEBEBİ nedir?

Trombositlere karşı gelişmiş antikorlardır (anti- HPA).

Sıklıkla HPA-1a negatif kişilere transfüzyon yapıldıktan 5-12 gün sonra anti-HPA1 antikorlarına bağlı immün kökenli trombositopeni (<100.000/uL) gelişir. Muköz membran kanaması, epistaksis, GIS kanama ve üriner sistem kanaması ile kendini gösterir. Hayatı tehdit edici kanama çok nadirdir. En önemli mortalite nedeni intrakraniyal kanamadır. Mortalite oranı %0-13 arasında değişir.

PTP KLİNİK olarak kendini nasıl gösterir? Trombositopeniye bağlı muköz membran kanamaları ve purpuralarla kendini gösterir.

Kesin tanı için hastada trombosit alloantikorlarının ve hastanın trombositlerinde antikorların reaksiyona girdiği antijenlerin olmadığını gösterilmesi gerekir. Tüm trombosit antijenleri PTP oluşumunda etkili olabilese de en sık görülen eksiklik HPA-1a'dır (2). Ayırıcı tanıda ITP, sepsis, Yaygın Damariçi Pıhtılaşma Sendromu, kemik iliği yetmezliği, ilaç ile ilişkili trombositopeni, heparin ile ilişkili trombositopeni (HIT) düşünülmelidir.

PTP şüphesinde NE YAPMALIYIM?

Hayatı tehdit eden kanama olmadıkça trombosit verilmemelidir. Kesin tanı için ilgili HPA yokluğu ve alloantikoru gösterilmelidir.

Genellikle 10 gün ile 2 ay (ortalama 2-4 hafta) içerisinde kendiliğinden düzelir. Tedavi gerektiğinde yüksek doz IVIG ve plazmaferez kullanılabilir (2,4). İntravenöz immunoglobulin, ilk basamak tedavi olarak 2 g/kg 1 gün veya 0.4 g/kg/ 5 gün süreyle verilebilir. Plazmaferez tedavisi ile etken olan antikorlar kandan uzaklaştırılabilir. Plazma değişimi oldukça faydalı bir yöntem olup ortalama 12 günde yanıt alınmaktadır. Replasman sıvısı olarak TDP kullanımı ile düzelme daha çabuk olmaktadır. Prednizolon 2 mg/kg/gün uygulaması ile klinik tablo 1 hafta süre içerisinde normale döner. Hayatı tehdit eden kanamalarda splenektomi yapılabilir. Trombosit transfüzyonu genelde etkisizdir. Ancak yaşamı tehdit eden kanama durumunda; HPA1a (-) platelet verilebilir.

PTP'yi nasıl TEDAVİ edebilirim?

- İntravenöz immunoglobulin
- Terapötik plazmaferez
- Prednizolon
- Splenektomi

PTP'yi nasıl ÖNLEYEBİLİRİM?

- HPA-1a negatif eritrosit veya trombosit verilmelidir.
- Lökositten fakir ürünler transfüze edilmelidir.

7.9. ALLOİMMÜNİZASYON

7.9.1 Eritrosit Alloimmünizasyonu

Her bir eritrosit ünitesinde alıcı ve verici arasında yüzlerce antijen uyumsuzluğu olmasına rağmen, kronik transfüzyon alıcılarının %2-8'inde eritrosit alloantikörleri gelişir (35). Diğer minör eritrosit antijenlerinin aksine, Rh (D) maruz kalan hastaların %30-80'inde anti-D anti-kör gelişir (36). Eritrosit alloantikörleri uyumlu, antijen-negatif eritrositlerin bulunmasını zorlaştırabilir. İlave olarak, geçikmiş HTR veya geçikmiş serolojik transfüzyon reaksiyonu riskini artabilir. Antijenik farklılıklar, doz ve transfüzyon sıklığı ve alıcının bağışıklık durumu alloimmünizasyon oranlarını etkilediği düşünülen faktörlerdir (4).

Major histokompatibilite kompleksini kodlayan HLA belirli bir peptidin T-hücresine sunulması için uygun olmalıdır. Bir çalışmada Fya ile immünize olmuş hastalarda HLA DRB1*04 sıklığının % 100 olduğu ve bu nedenle Fya kan grubu antijeni için belli bir HLA kısıtlaması olduğu bildirilmiştir (37). Benzer şekilde, HLA DRB1*01 ve DQB1*05 sıklığı Jka yanıt veren hastalarda vermeyen hastalara göre belirgin şekilde daha yüksek tespit edilmiştir (38). Buna karşılık, Rh(D)'a yanıt HLA sınırlı değildir. 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 hastalarındaki 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 antikörlerdir. Bu antikörler 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 depleksiyonu 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 avantajlı değildir.
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).

Trombosit direnci olan hastaların takibinde uygulanması önerilen stratejiler

- Trombositlerin ABO uyumlu olmasını sağlayın.
- Hastanın doğru trombosit dozunu almasını sağlayın.
- 48 saatten yaşlı olmayan trombosit konsantrisi 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 karşılaştırma trombosite cevap vermez ise bu önlem trombosit transfüzyonu hakkında geleceğe dair kararlar almak için değerli olabilir.
- Hastanın vankomisin vb gibi, ilaca bağlı antitrombosit antikoru neden olan ilaçlar kullanıp kullanmadığını öğrenin. Eğer kullanıyorsa, trombosit antikor testi uygulayınız.
- Bazı hastalar HLA uygun ya da çapraz karşılaştırma trombositlerin ikisine de cevap vermezler. Bu hastalar sıklıkla kök hücre nakli sonrası engraftman yetmezliği olan, GvHH olan septik ya da şiddetli sitopeni komplikasyonları olan hastalardır. Bu hastalarda trombosit dozunu artırmak için sık uygulanan diğer bir yaklaşımda uygulanacak trombosit dozunu iki ya da 3 random verici veya her gün 20-30 random verici oranında artırmaktır.

Trombosit direnci ve kanaması olan hastaların takibi

- Daha sık trombosit transfüzyonları vermek (örneğin her 4-8 saatte bir 3-4 trombosit konsantrasi)
- İntravenöz IgG geçici olarak post transfüzyon trombosit sayılarını arttırabilir.
- Fibrinoliz inhibitörleri oluşan pıhtıların stabilitesini arttırabilir.
- Rekombinan FVIIa bazı hastalarda kanamayı kontrol edebilir.

7.10. MİKROKİMERİZM

Alicıda küçük bir verici lenfosit yüzdesi (genellikle <% 5) kalırsa mikrokimerizm oluşur. Transfüzyon, mikrokimerizmin olası bir sebebidir (transfüzyon ilişkili mikrokimerizm, TA-MC) diğerleri gebelik, organ transplantasyonu ve kök hücre naklidir (4). İlk olarak 1970'li yıllarda tanımlanmıştır. TA-MC en yaygın olarak travma hastalarında rapor edilmiştir (41). TA-MC uzun dönem sonuçları belirsizdir; devam eden çalışmalar TA-MC ile travma hastalarının sağlık durumunu takip etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gillis BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing Non-Infectious Risks of Blood Transfusion. *Anesthesiology* 2011;115(3):635-49.
2. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, Tinauer JS. Immunologic Blood Transfusion Reactions. UpToDate 2013. http://www.uptodate.com/contents/immunologic-blood-transfusion-reactions?source=search_result&search=Immunolojic+Blood+Transfusion+Reactions&selectedTitle=1%7E78.
3. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, TinauerJS. Transfusion-Associated immune and Non-Immune Mediated Hemolysis. UpToDate 2013. http://www.uptodate.com/contents/transfusion-associated-immune-and-non-immune-mediated-hemolysis?source=search_result&search=Immunolojic+Blood+Transfu-sion+Reactions&selectedTitle=2%7E78#.
4. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious Serious Hazards of Transfusion. *Anesth Analg* 2009;108(3):759-69.
5. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, Pinchon D, Swell C, Wells A, Allard S. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143-53.
6. Altuntaş F. Kan Ürünü Transfüzyon İlkeleri. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011;4(2):91-99.
7. Silvergleid AJ. Eds: Kleinman S, Tinauer JS. Leukoreduction to prevent complications of blood transfusion. UpToDate 2013. http://www.uptodate.com/contents/leukoreduction-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.
22. Silvergleid AJ, Kleinman S, Tinauer JS. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) 2013 UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/transfusion-related-acute-lung-injury-trali?source=search_result&search=Transfusion-related+acute+lung+injury&selectedTitle=1%7E39.
23. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105 (6): 2266-73.
24. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr R, Lowell CA, Norris PJ, Murphy EL, Weiskopf RB, Wilson G, Koenigsberg M, Lee D, Schuller R, Wu P, Grimes B, Gandhi MJ, Winters JL, Mair D, Hirschler N, Sanchez Rosen R, Matthay MA; TRALI Study Group. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119(7):1757-67.
25. Fung YL, Silliman CC. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). *Transfus Med Rev* 2009; 23(4): 266-83.
26. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007;136 (6):788-99.

27. Vlaar AP, Schultz MJ, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a change of perspective. *Neth J Med* 2009;67(10):320-26
28. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol* 2007;14(6):682-87.
29. Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion* 2011;51(8):1676-83.
30. Fumiya Hirayama. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol* 2012 Dec 6. doi: 10.1111/bjh.12150.
31. Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion* 2011;51(8): 1716-22.
32. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev* 2007; 21(6):327-48.
33. Blajchman MA, Bordin JO. Mechanism of transfusion-associated immunosuppression. *Curr Opin Hematol* 1994;1;457-61.
34. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 2001;97(5):1180-95.
35. Sarode R, Altuntas F. Blood bank issues associated with red cell exchanges in sickle cell disease. *J Clin Apher* 2006;21(4):271-73.
36. Frohn C, Dumbgen L, Brand JM, Gorg S, Luhm J, Kirchner H. Probability of anti-D development in D- patients receiving D-RBCs. *Transfusion* 2003;43:893-98.
37. Noizat-Pirenne F, Tournamille C, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Le Penne PY, Rouger P, Ansart-Pirenne H. Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion* 2006;46:1328-33.
38. Reviron D, Dettori I, Ferrera V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, de Micco P, Chiaroni J. HLA-DRB1 alleles and Jk(a) immunization. *Transfusion* 2005;45:956-59.
39. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002;42:37-43.
40. Anonymous. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *New Engl J Med* 1997;337:1861-69.
41. Lee TH, Paglieroni T, Utter GH, Chafets D, Gosselin RC, Reed W, Owings JT, Holland PV, Busch MP. High-level long-term white blood cell microchimerism after transfusion of leukoreduced blood components to patients resuscitated after severe traumatic injury. *Transfusion* 2005;45:1280-90.

BÖLÜM 8

KAN TRANSFÜZYONUNUN ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI

Hazırlayanlar

Prof.Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi

Doç. Dr. Aysu DEĞİRMENCİ DÖŞKAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi

Uz. Dr. Servet ULUER BİÇEROĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi

Uz. Dr. Ajda TURHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi

8. KAN TRANSFÜZYONUNUN ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI

Kan güvenliği ile ilgili pek çok çalışmada, transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyonlarla mücadele konusunda doğru adımların tanımlanıp uygulanması, ulusal ve uluslararası ağlar ile olguların raporlanması konusu ağırlık kazanmaktadır (1). Yapılan tüm araştırmalarda doğru şekilde tanımlanıp uygulanan bağışçı değerlendirmesinin, transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede en önemli basamak olduğu vurgulanmaktadır (Şekil 1) (2-6). 2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan ‘Kan ve Kan Bileşenlerinin Hazırlanma, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi’nde; kan bağışçısının doğduğu, büyüdüğü ya da ziyaret ettiği ülke, etkili bir tarama için önemli olduğundan, her kan merkezinin transfüzyon yoluyla bulaşan hastalıklar açısından endemik bölgelerin güncel haritalarına sahip olmasını tavsiye edilmektedir (7).



Şekil 1. Transfüzyon yoluyla bulaşan enfeksiyonları azaltma stratejileri (3)

8.1. KAN YOLUYLA BULAŞAN VİRAL ENFEKSİYONLAR

İnsan veya hayvanlardan elde edilen kanın tedavi amaçlı kullanımı 1490’lı yıllara uzanmasına rağmen, transfüzyon tıbbı 20. Yüzyılın ikinci yarısından sonra önem kazanmıştır. 1940’lı yıllardan önce Sifiliz hastalığının kan yolu ile bulaşabileceği bilinmekteydi ve kan transfüzyonundan önce Sifiliz taramaları yapılmaktaydı (1). İkinci Dünya Savaşı’ndan sonra post transfüzyon hepatitleri önem kazanmıştır, fakat etkin laboratuvar testleri 1970’li yıllarda uygulamaya başlanmıştır (2). Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlar için endişeler 1980’li yıllarda HCV’nin öneminin fark edilmesi ve HIV enfeksiyonunun kan yolu ile bulaşabildiğinin anlaşılmasıyla en yüksek seviyeye ulaşmıştır (1). Günümüzde bağışçı seçim kriterleri, duyarlı tarama testleri, güvenli inaktivasyon prosedürleri, kan bankalarında etkin karantina ve imha prosedürlerinin uygulanmasına olanak veren kalite kontrol sistemleri gibi yöntemlerin kullanılmasıyla transfüzyona bağlı enfeksiyon riski oldukça azalmıştır (3,4). Bu etkin yöntemlere rağmen en modern yöntemlerin uygulandığı ülkelerde bile kan yolu ile bulaşan enfeksiyonlar

bildirilmektedir (5). Transfüzyona bağlı enfeksiyon riskini en az seviyeye indirmek için global ve ulusal stratejiler belirlemek günümüz kan bankacılığında önemini korumaktadır.

Kan ile bulaşan enfeksiyon ajanlarının genel özellikleri

- Asemptomatik enfeksiyon; bağışçı seçimi uygun bir şekilde uygulandığında, klinik semptom veren enfeksiyonlar, bağışçı sorgulama sırasında reddedileceği için, transfüzyonla bulaşması pek mümkün değildir. Kişilerde asemptomatik enfeksiyona ya da hafif klinik belirtilere yol açan enfeksiyon ajanlarının kan yolu ile bulaşması daha olasıdır (3,6).
- Parenteral yol ile bulaşır ve kanda uzun süreli bulunurlar. Bazı virüs, bakteri ve protozoalar plazmada serbest olarak bulunur (3).
- Latent ya da taşıyıcı enfeksiyona sebep olurlar (6). Bazı virüsler lökositlerde, bazı protozoalar da eritrositlerde, taşıyıcıda herhangi bir enfeksiyon belirtisine sebep olmaksızın bulunurlar (3).
- Klinik belirtiyeye sebep olmadan önce uzun bir inkübasyon periyodları vardır (6).
- Transfüzyon yolu ile bulaş potansiyeli olan enfeksiyon ajanları bileşenin saklandığı ısıya dayanıklı olmalıdır (6).

Transfüzyon yolu ile enfeksiyon bulaş riskini en aza indirmek için Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı genel öneriler aşağıda özetlenmiştir (7).

- Klinik veya ticari kullanım öncesi tüm tam kan ve aferez bağışları olası enfeksiyonlar açısından araştırılmalıdır.
- Kan bağışlarında taranması zorunlu testler ve kullanımı tavsiye edilen tarama testleri;
 - HIV 1 ve HIV 2: HIV antijen-antikor veya HIV antikorları
 - Hepatit B: Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)
 - Hepatit C: Hepatit C antijen-antikor veya HCV antikorları
 - Sifiliz (*Treponema pallidum*): Özgül treponemal antikorlar

Ülkemizde de kan bağışçılarında bu enfeksiyonların taranması zorunludur.

- Kan bağışlarında diğer enfeksiyonların taranmasına ise bölgenin epidemiyolojik özelliklerine göre karar verilir.
- Kan bağışı taramaları için değerlendirilmiş ve onaylanmış, yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip testler kullanılmalıdır.
- Nükleik asit testi kullanımından önce, kalite kontrollü seroloji taramaları rutin olarak uygulanmalıdır.
- Tüm tarama testleri negatif olan bağışlardan elde edilen bileşenler kullanılmalıdır.
- Tarama testlerinde pozitiflik saptanan bileşenler imha edilir veya kalite kontrol ve araştırma amaçlı olarak kullanılabilir. Bu iki işlemde biri uygulanana kadar bileşenler ayrı bir yerde güvenli olarak saklanmalıdır.

Transfüzyon öncesi enfeksiyon güvenliği için kan bağışçılarında mikroorganizmaya ait antijen, antikor ya da nükleik asit (RNA/DNA) taramaları yapılır. Antijen, antikor ya da antijen-antikor kombinasyon taramaları için sıklıkla enzim immünassay (EIA) ya da kemilüminesan immünassay (KLIA) kullanılır. Her iki yöntem de çok sayıda örnekte hedef antijen ya da an-

tikoru yüksek duyarlılıkla saptayabildiği için bağışçı taramaları için en uygun yöntemler olarak kabul edilir. Nükleik asit testleri (NAT) hedef mikroorganizmanın nükleik asitlerini (DNA/RNA) bağışçı kanında saptamak amacıyla uygulanır. NAT her bağışçıdan tek olarak ya da belli sayıda örneklerin havuzlanmasıyla çalışılabilir. Taramalarda hangi testlerin kullanılacağı enfeksiyonun klinik seyrine, epidemiyolojik verilere ve enfeksiyonun başlangıcından antijen ya da antikor tarama testlerinin kanda saptanabildiği zamana kadar geçen süreye (pencere dönemi) bağlı olarak değişir (7).

Transfüzyon ile bulaşan virüsler

- **Hepatit virüsleri;** Hepatit A virüsü, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, Hepatit D virüsü
- **Retrovirüsler;** HIV, İnsan T hücreli lösemi virüsü (HTLV I ve II)
- **Herpes virüsler;** Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, İnsan herpesvirüs 6-8
- **Parvovirüsler:** Parvovirüs B19
- **Batı Nil virüsü**
- **Diğer virüsler:** GBV-C, TTV
- **Prion Hastalıkları:** vCJD

8.1.1. Hepatit virüsleri:

Hepatit A virüsü

Hepatit A virüsü (HAV) fekal-oral yol ile bulaşmasına rağmen, asemptomatik viremik dönemde transfüzyon ile geçişi gösterilmiştir (3). Viral inaktivasyon yöntemlerinin etkin olarak kullanılmaya başlamasıyla transfüzyon ile HAV geçişi büyük ölçüde engellenmiştir (1). HAV, akut enfeksiyona neden olur, kronikleşmez. Bu sebeplerle de kan merkezlerinde rutin tarama testleri arasında yer almaz.

Hepatit B virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnavirüs ailesine ait zarflı bir DNA virüsüdür. Parenteral yol ile, cinsel ilişkiyle ve anneden bebeğe prenatal yol ile bulaşır. HBV akut ve kronik olmak üzere iki tür enfeksiyona neden olur. Akut enfeksiyon sonrası virüs vücuttan temizlenir ve geçirilmiş enfeksiyon sonrası kalıcı bağışıklık gelişir. Olguların büyük bir çoğunluğunda enfeksiyon hafif klinik belirtilerle ya da belirtisiz olarak geçirilir. Kronik enfeksiyon, kendiliğinden kalıcı bağışıklık geliştirerek iyileşebilir ya da stabil ilerleyen kronik enfeksiyon reaktivasyonu sonucu akut HBV epizodu görülebilir. HBV enfeksiyonu siroza, karaciğer kanserine ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilir. Akut enfeksiyon geçiren kişilerin yaklaşık %5-10'u kronikleşir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ve yenidoğanlarda kronikleşme daha çok görülür.

HBV enfeksiyonu sırasında ilk ortaya çıkan gösterge Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'dir. Daha sonra e antijeni (HBeAg) ve Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc) oluşur. Enfeksiyon ilerledikçe HBeAg kaybolur ve anti-HBe gelişir. Hastalığın iyileşme döneminde ise HBsAg kaybolur ve anti-HBs gelişir. Anti-HBs bağışıklığı gösterir.

HBV, kan bağışçılarında taranması zorunlu enfeksiyonlar arasındadır. Kan vericilerinde HBV enfeksiyonu HBsAg tarama testi ile saptanır. HBsAg, HBV enfeksiyonu sırasında kanda en erken saptanabilen ve bulaştırıcılık devam ettiği sürece kanda bulunan antijendir. HBsAg, akut ve kronik enfeksiyon ayırımı yapmaz fakat kan bağışçılarında enfeksiyon tipi önemli

olmadığından, HBsAg pozitif saptanan tüm kan bileşenleri potansiyel HBV kaynağı olarak kabul edilir ve transfüzyon amaçlı kullanılmaz (7).

HBV enfeksiyonu dönemine göre HBsAg'nin saptanamadığı iki pencere dönemi bulunur. Birincisi hiçbir serolojik göstergenin saptanamadığı erken akut faz dönemidir. Bu dönem HBV seviyesi kanda yüksek olduğundan kan bankacılığı açısından önemlidir. İkinci pencere döneminde, iyileşmekte olan enfeksiyonun seyri sırasında HBsAg saptanabilir seviyelerin altına düşer ve koruyucu antikorların (anti-HBs) oluşmasına kadar anti-HBc ve/veya anti-HBe enfeksiyonun göstergeleri olarak saptanır. Bu dönem kısa sürelidir ve kandaki virüs seviyeleri düşüktür. Kronik taşıyıcılarda, viremi seviyeleri düşük, HBsAg seviyeleri rutin tarama testleri ile saptanamayan, fakat bulaştırıcılık riski olan geç kronik faz dönemi de önemlidir. Bu durumda HBV-DNA, rutin taramalar ile saptanamayan gizli enfeksiyonların bir kısmının belirlenmesinde faydalıdır. Düşük viremi seviyelerini belirleyebilen duyarlı HBV NAT, hastalığın bulaştırıcılığının yüksek olduğu erken akut faz döneminde enfekte kan bileşeni kullanımının azalmasına yardımcı olabilir (4,8).

Bazı ülkelerde, Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc) kan donörlerinde HBsAg taramasına ek olarak kullanılır. Anti-HBc, HBsAg'den daha sonra belirir ve tüm HBV enfeksiyonlarında ömür boyu kalıcıdır. Anti-HBc testi, HBsAg'nin saptanamadığı ikinci pencere döneminde ve geç kronik faz döneminde faydalı olabilir (3,4). Anti-HBc testinin bağışçı taramalarında rutin olarak kullanılması halinde, bulaştırıcılık riski olmayan geçirilmiş HBV enfeksiyonları ile düşük viremi seviyeleri olan potansiyel HBV bulaştırıcılarının ayırımının yapılması gerekir. Ülkemiz gibi HBV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu bölgelerde anti-HBc taramaları, koruyucu antikorları gelişmiş vericilerden elde edilen ve HBV bulaştırıcılık riski olmayan birçok kan bileşeninin gereksiz imhasına neden olacaktır (7). Ayrıca anti-HBc tarama testinin performansı ile ilgili sorunlar bulunmaktadır. Bu iki durum göz önüne alındığında, bazı durumlarda anti-HBc tarama testi avantajlı gibi gözükse de testin kan bağışçılarında rutin kullanımı tartışmalıdır (3,7).

Dünya Sağlık Örgütü bağışçı taramalarında özgünlüğü ve duyarlılığı yüksek bir HBsAg immunassay (EIA/KLIA) kullanımını önermektedir (7). Bugün için kan transfüzyonu ile HBV geçişi için rezidüel risk ülkelere göre milyonda 0.75 ile 200 arasında değişkenlik göstermektedir (4). HBV-DNA NAT testinin kullanıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde risk 500.000'de bir olarak bildirilmiştir (9).

Hepatit D virüsü

Hepatit D virüsü (HDV), defektif bir RNA virüsüdür ve HBV varlığında enfeksiyon yapabilir. Kan merkezlerinde uygulanan rutin HBV taramaları ve donör sorgulaması HDV geçişini kısmen engellemektedir.

Hepatit C virüsü

HBV tarama testlerinin rutin kullanılmaya başlanmasından sonra izlenen transfüzyon sonrası hepatitlerin ancak %10'unda HBV'nin etken olduğu anlaşıldı (1). Araştırmalar sonucunda etkenin HAV ya da bilinen başka bir virüs olmadığı belirlendi ve transfüzyon sonrası hepatitlerin %90'ından non-A non-B hepatitlerinin (NANBH) sorumlu olduğu kabul edildi. NANBH etiyojik ajanı 1988'de Hepatit C virüsü (HCV) olarak tanımlandı (1,2).

HCV, flavivirüs ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. Temel olarak parenteral yol ile bulaşır. Tükürük, idrar ve meni gibi vücut salgılarında bulunması virüsün cinsel yol ile de bulaşabileceğini gösterir. HCV kontamine kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu ya da organ transplantasyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, hemodiyaliz, dövme, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi operasyon öyküsü, kontamine iğnelerin batması enfeksiyon bulaşması açısından risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

HCV enfeksiyonları akut ya da kronik olarak görülebilir. Enfeksiyon çoğunlukla belirtisizdir, ancak olguların %20-30'unda halsizlik, iştahsızlık, bulantı gibi yakınmalar görülebilir. Yakınmaları olan hastaların yaklaşık yarısında sarılık görülür. HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i kronikleşir. Kronik olgular çoğunlukla belirtisiz ya da hafif belirtilerle seyredir. Kronik HCV enfeksiyonlarında karaciğer sirozu ve karaciğer kanseri gelişme riski HBV'den daha yüksektir. Kronik olgularda kandaki virüs seviyesi dalgalanma gösterir. Kronik enfeksiyonların yaklaşık %70'i viremiktir, fakat enfekte bireyler viremi seviyelerine bakılmaksızın bulaştırıcı kabul edilir (7).

HCV kan bağışçılarında taranması zorunlu enfeksiyonlar arasındadır. HCV taramaları HCV antikoru (anti-HCV), HCV antijeni ve HCV-RNA testi ile yapılabilir. Anti-HCV enfeksiyondan 30-60 gün sonra; HCV antijeni ise viral RNA'nın ortaya çıkmasından 0-20 gün sonra kanda saptanabilir düzeylerde bulunur (7). Serolojik taramalarda HCV'nin kor, NS3, NS4 ve NS5 bölgesine rekombinan ve peptid antijenleri içeren üçüncü kuşak ELISA testleri kullanılır. Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan bu testlerin kullanılması serolojik taramaların etkinliğini arttırmıştır. Üçüncü kuşak Anti-HCV ELISA testleri özgünlüğü yüksek olmasına karşın HCV prevalansının düşük olduğu bölgelerde yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, pozitif sonuçlar analitik antikor testleri ile doğrulanır.

HCV-RNA NAT, serolojik göstergeler ortaya çıkmadan önce, HCV enfeksiyonunu saptayarak pencere dönemini kısaltır. Bazı ülkeler HCV-RNA taramasını rutin olarak uygulamaktadır ve HCV geçişini azalttığına dair veriler bulunmaktadır (8). Kan vericilerinden alınan örneklerin havuzlanması ile yapılan çalışmalarda HCV NAT uygulamalarının pencere dönemini 6-10 güne kadar düşürdüğü bildirilmiştir (4,8). Nükleik asit testlerinin rutin olarak uygulandığı ABD'de transfüzyon sonrası HCV geçiş riski yaklaşık 2 milyonda bir olarak bildirilmiştir (10). Serolojik testlerin maliyet etkin olduğu, nükleik asit testlerinin ise pahalı oldukları için maliyet etkinliğinin düşük olduğu bildirilmektedir (1). NAT'ın rutin olarak uygulanmasına, o bölgedeki HCV görülme sıklığı, testin verimliliği ve maliyet yarar analizi yapılarak karar verilmelidir (1,4).

Dünya Sağlık Örgütü HCV taramalarında yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip anti-HCV ya da HCV antijen ve antikorunun birlikte bakılabildiği EIA veya KLIA testlerini önermektedir (7).

8.1.2. Retrovirüsler

AIDS ve HIV virüsü

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) retrovirüs grubunda yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. Temel olarak parenteral yol, cinsel ilişki ile bulaşır ve anneden bebeğe hem hamilelik döneminde, hem doğum sırasında hem de anne sütünden geçebilir. Kan ve diğer birçok vücut sıvısında bulunurlar. Virüs kanda yüksek miktarlarda bulunur ve kan bileşenlerinin saklama

koşullarına dayanıklıdır. HIV kanda primer olarak lenfositleri enfekte eder ve çoğalır. Viral nükleik asitleri konak hücre DNA'sına entegre olur. HIV virüsü için birkaç grup ve subtip tanımlanmıştır. HIV-1 ve HIV-2 birbirlerine oldukça benzeyen iki majör virüs tipidir. HIV-1 subtip M tüm dünyadaki enfeksiyonların %99'undan sorumludur (7). HIV-2 daha çok Batı Afrika ve Hindistan'da görülür. Klasik bir HIV enfeksiyonunda üç dönem bulunur:

Akut primer enfeksiyon: Semptomsuz seyreder ancak bazı kişilerde ateş, döküntü, gece terlemeleri, yorgunluk hissi, lenfadenopati ve diyare görülebilir. Semptomlar kendiliğinden kaybolur ve özgül antikolar ortaya çıkar.

Asemptomatik Dönem: Kanda CD4 T lenfosit sayısı giderek azalır. 1-10 yıl sürebilir.

Semptomatik Dönem: AIDS belirtilerinin ortaya çıktığı dönemdir. İlk belirtiler 6 aydan uzun süren lenfadenopati ile birlikte hücrel immunitenin baskılanmasından dolayı bazı minör enfeksiyonlarla başlar. Ateş, diyare, kilo kaybı, mukozal candida enfeksiyonları, varicella zoster enfeksiyonu ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi belirtiler görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde ise daha ağır fırsatçı enfeksiyonlar ve tümörler görülür.

İlk AIDS vakası 1981 yılında bildirildiğinde sadece homoseksüel erkeklerde enfeksiyona yol açtığı düşünülüyordu, fakat bir yıl kadar sonra hastalığın kan transfüzyonu yolu ile de bulaşabileceği bildirildi. 1982 ve 1983 yıllarında hemofili hastalarında ve damar içi uyuşturucu kullananlarda da AIDS hastalığı bulgularına rastlanması, güvenli kan temini ile ilgili endişelere sebep olmuştur (1). O dönemlerde tarama testi bulunmadığı için donör sorgulama formunda birden fazla cinsel eşi olan homoseksüel erkekler ve damar içi uyuşturucu kullananlar HIV taşıyıcılığı için yüksek risk grubu olarak belirlendi (1).

HIV tanısında anti-HIV antikolarının ve p24 antijeninin serolojik olarak taranması ve viral nükleik asit araştırılmasına yönelik testler kullanılabilir. Anti-HIV antikoları enfeksiyondan yaklaşık 3 hafta sonra kanda saptanabilir. HIV p24 antijeni viral RNA'nın ortaya çıkışından 3-10 gün sonra pozitifleşir. Kanda p24 antijenlerinin araştırılması serolojik pencere dönemini 3-7 gün kısaltır. HIV-1 ve HIV-2 tipleri arasında benzerlik bulunmasına rağmen anti-HIV antikor testleri her iki virüs tipine ait spesifik antijenleri içermelidir. Serolojik taramalarda sadece anti-HIV antikoları içeren testler yerine mümkün olduğu kadar antijen ve antikor birlikte saptayabilen testler (HIV p24 + anti HIV-1 + anti HIV-2) tercih edilmektedir. HIV antijen-antikor testleri, enfeksiyonun erken döneminde test duyarlılığını arttırarak serolojik pencere dönemini kısaltırlar (3,7).

Bazı ülkelerde kan donörü taramalarında HIV nükleik asit (HIV-RNA) araştırılması rutin olarak uygulanmaktadır. HIV-RNA enfeksiyondan 7-11 gün içinde pozitifleşir. Serolojik pencere dönemindeki kan donörlerinde HIV-RNA pozitifliği, HIV ile enfekte kanın transfüzyonunu engeller. Özgün ve duyarlı NAT uygulamalarının rutin olarak kullanıldığı ABD'de, bağışta bulunduğu sırada EIA ve NAT negatif bir bağışçıdan alıcıya taze donmuş plazma ile HIV geçişi bildirilmiştir (5). Bu da NAT uygulamalarının kan bileşenlerinin %100 güvenliğini sağlamadığının bir göstergesidir. ABD'de transfüzyon ile HIV geçişi ortalama 2 milyonda bir olarak bildirilmiştir (10). HCV ve HBV'de olduğu gibi HIV-RNA testlerinde de maliyet etkinliği önemli bir sorundur.

Dünya Sağlık Örgütü kan donörlerinde yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip anti-HIV1 ve anti-HIV2 içeren antikor testlerinin ya da kombine antijen-antikor testlerinin kullanımını

önermektedir (EIA/KLIA) (7). Seçilecek olan test o bölgede görülen farklı HIV subtiplerini saptayabilir olmalıdır.

HTLV I/II (Human T-cell lymphotropic virus)

HTLV-I onkojenik bir retrovirüstür. Temel olarak yetişkin T hücre lösemisi (ATL) ve HTLV-I ile ilişkili myelopati/tropikal spastik paraparezi ile ilişkilidir (3). HTLV-II damar içi ilaç kullananlarda saptanmıştır, fakat herhangi bir hastalık ile ilişkilendirilememiştir. Bulaşma yolları HIV enfeksiyonunda olduğu gibidir. Uzun süreli asemptomatik enfeksiyona neden olurlar. HTLV enfeksiyonunun endemik olduğu Güney Amerika, Afrika ve Japonya gibi ülkelerdeki prevalansı yaklaşık % 8–30 arasında değişmektedir.

HTLV enfeksiyonlarında hedef lenfositlerdir ve virüs nadiren plazmada serbest halde bulunur. Dolaşımında T lenfositler içinde bulunduğundan plazma ve plazma ürünleri ile bulaş meydana gelmez ve hücrel kan bileşenleri ile bulaşır (11). Transfüzyon ile bulaşın taze kan bileşenlerinde görülmesi daha olasıdır (3). Uzun süreli depolama ve kan bileşenlerinin lökositlerden arındırılması (lökoreduksiyon) yöntemleri ile HTLV ile enfekte vericilerden elde edilen ürünlerdeki virüs miktarı azaltılır.

Kanda Anti HTLV-I ve II antijenlerine karşı antikorların taranması temel tanı testidir. Antikorların oluşmasından önce lenfositlerde viral RNA araştırılması yapılabilir. Antikorlar oluşuktan sonra yaşam boyu pozitif olarak saptanır. HTLV-I ve II birbirine benzemesine rağmen, serolojik tanıda her iki virüs tipine karşı antijenik yapıları içeren testler tercih edilmelidir.

Enfeksiyonun endemik olduğu ülkelerde ve bazı Avrupa ülkelerinde kan bağışçılarında anti-HTLV I ve II araştırılması rutin olarak yapılmaktadır. Bazı ülkeler transfüzyon ile HTLV geçişini azaltmak için lökositlerden arındırma yöntemlerini tek başına ya da antikor taramaya ek olarak uygulamaktadır. Türkiye’de bugüne kadar yapılan tarama çalışmalarında HTLV enfeksiyonu bildirilmediğinden kan merkezlerinde anti-HTLV’nin zorunlu tarama testi olarak uygulanmasına daha kapsamlı çalışmalar sonrasında karar verilebilir (12).

8.1.3. Herpes virüsler

İnsan herpesvirüsleri akut enfeksiyondan sonra her zaman latent enfeksiyona sebep olan DNA virüs ailesindedir. İnsanlarda enfeksiyona sebep olan herpesvirüsler HHV-1’den HHV-8’e kadar isimlendirilmiştir. Kişilerin bağışıklık durumlarına bağlı olarak belirtisiz enfeksiyondan ciddi enfeksiyona kadar değişen klinik tablolara sebep olabilirler. Sitomegalovirüs (HHV-5), Epstein Barrvirüs (HHV-4), HHV-6 ve HHV-8 transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlarda önemi olan herpesvirüsler arasında sayılır.

Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs (CMV), toplumda yaygın olarak bulunur ve sosyoekonomik düzey düştükçe enfeksiyon sıklığı artar. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara; bağışıklık sistemi normal olan kişilerde asemptomatik enfeksiyona neden olurlar. Bütün vücut sıvılarında bulunduğu için toplumla direkt temas ile yayılır. Kan, damlacık enfeksiyonu, solunum yolu ile bulaşır ve anneden bebeğe geçer. Akut enfeksiyon sırasında kanda lökositler içinde ve plazmada serbest olarak bulunur. Akut enfeksiyondan sonra lökositler ve diğer vücut hücreleri içinde latent olarak kalır ve enfeksiyonun reaktivasyonunda tekrar kana salınırlar.

Düşük doğum ağırlıklı bebekler, allogenik kemik iliği transplant alıcıları, solid organ transplantlı hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış özel hasta gruplarında transfüzyon sonrası ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Latent CMV enfeksiyonlarında virüs lökositlerde bulunduğu kan bileşenlerinde saklama öncesi lökositlerden arındırma işleminin uygulanması transfüzyon ile CMV bulaşını önler (3,4,7). CMV insidansının düşük olduğu ülkelerde lökositlerden arındırma CMV taraması kadar etkindir ancak CMV sıklığının yüksek olduğu popülasyonlarda kan bağışçılarında CMV taraması en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir (7). CMV taramalarında CMV'ye karşı oluşan antikorlar araştırılır. Akut dönemde kanda IgM tipi antikorlar; daha sonra IgG tipi antikorlar oluşur ve ömür boyu kalıcıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, immüsupresyonlu hastalar, yenidoğan ve gebelere yapılacak transfüzyonlar için vericide yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip testlerle CMV antikorlarının aranmasını ve bu alıcı gruplarına CMV antikor negatif olan bağışçılardan elde edilen kan ve kan bileşenlerinin kullanılmasını önermektedir (7). CMV antikor taramasının yapılmadığı durumlarda lökositlerden arındırma işlemi uygulanabilir (7).

CMV, ülkemizde zorunlu tarama testleri arasında olmadığı için, lökositlerden arındırma sıklıkla tercih edilen yöntemdir.

Epstein-Barr virüsü

Epstein-Barr virüsü enfeksiyöz mononükleoz etkenidir. Burkitt Lenfoması ve nazofaringeal karsinom ile de ilişkilendirilmiştir. Toplumda oldukça yaygındır. Akut enfeksiyondan sonra virüs, B lenfositlerinde latent olarak kalır. Transfüzyon sonrası bulaş görülse de önemli bir klinik tabloya sebep olmaz. EBV için kan bağışçılarında tarama testi yapılmamaktadır. Lökositlerden arındırılmış bileşen kullanımı transfüzyon kaynaklı EBV geçişini önemli ölçüde engeller (11).

Human Herpes Virüs (HHV-8)

HHV8, Kaposi sarkomu etkenidir; lenfoma ve Castleman hastalığı ile de ilişkilendirilmiştir. Temel olarak vücut sıvıları ile direkt temas ve cinsel yol ile bulaşır. HHV'nin transfüzyon ve solid organ transplantasyonundan sonra bulaşabildiğine dair kanıtlar vardır (13,14). Bağışıklık sistemi normal olan hastalarda ise transfüzyon ile HHV-8 geçişinin, virüs ile ilişkili herhangi bir hastalığa sebep olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (4). Bağışıklıkları baskılanmış hastalarda enfeksiyonlara sebep olabilir. Diğer herpesvirüsler gibi HHV-8 de lökositlerde latent olarak kalır. Bu nedenle kan bileşenlerinin lökositlerden arındırma işlemi transfüzyona bağlı HHV-8 bulaşını engeller (3,4,11). Kan bileşenlerinin saklanma süresi uzadıkça transfüzyonla HHV-8 geçiş riski azalır (14).

8.1.4. Parvovirüs B19

Parvovirüs B19 (PV-B19) kimyasal ve fiziksel inaktivasyon yöntemlerinin çoğuna dirençli eritrovirüs sınıfından zarfsız DNA virüsüdür. PV-B19 eritroid progenitör hücrelerde çoğalır. Enfekte kişilerde matür eritrositlerin parçalanmasına ve hematokrit değerlerinde azalmaya neden olur. Bu nedenle, zaten eritrosit yaşam süresi kısalmış olan hastalar (konjenital hemolitik anemili hastalar v.b.) PV-B19 ile enfekte kan bileşeni aldığı anda daha ciddi klinik tablolara yol açabilir ve geçici aplastik krizler görülebilir. Solunum yolu ile bulaştıklarında çocuklarda erythema infectiosum (5. hastalık) etkenidir. Parenteral yol ile bulaşır ve intrauterin dönemde

anneden bebeğe geçebilir. Enfekte kişilerde asemptomatik enfeksiyona ya da hayatı tehdit eden ciddi hastalığa yol açabilirler. Transfüzyon kaynaklı PV-B19 geçişi, tek ünite ile transfüzyona kıyasla havuzlanmış kan bileşenleriyle daha yüksektir (4, 15). Kan ürünlerinin havuzlanarak üretildiği ticari olarak elde edilen albumin, immunglobulin ve pıhtılaşma faktörlerini ömür boyu kullanması gereken hastalar için bir risk oluşturmaktadır (15). Bu tür ürünler etkin viral inaktivasyon yöntemlerinden geçirilmelidirler.

Kan ve kan bileşenlerinde PV-B19 araştırılması NAT ile yapılmaktadır. Amerika ve Avrupa'da ticari olarak elde edilen plazma havuzlarındaki PV-B19 düzeyinin 10^4 IU/mL'nin altında olması istenmektedir (4,15).

8.1.5. Batı Nil Virüsü ve diğer Arbovirüsler

Batı Nil virüsü (BNV) Flaviviridae ailesine ait tek sarmallı RNA virüsüdür. İnsana temel olarak sivrisineklerden bulaşır. Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile de bulaşabilir. Virüs yaşam döngüsü Culex cinsi sivrisinekler ve kuşlar arasında gerçekleşir. Kuşlar ara konaktır ve yüksek oranlarda virüs taşırlar. Sivrisinekler beslenmeleri sırasında kuşlardan enfekte olurlar ve yaşam döngüleri tamamlanır. İnsanlar ve diğer memeliler virüsü rastlantısal olarak sivrisineklerden alırlar. Kandaki virüs düzeyi sivrisineklere geçecek kadar yüksek seviyelere ulaşmadığı için, memelilerdeki enfeksiyon virüsün yaşam döngüsünü durdurur.

BNV çoğunlukla sekel bırakmayan asemptomatik ya da hafif şiddette grip benzeri enfeksiyonlara neden olur. İmmüsupresyonlu hastalarda ve yaşlılarda fatal seyirli menenjit ya da ensefalite neden olabilir (16).

Transfüzyon ile BNV geçişi için kan bağışçısının enfeksiyonun başlangıcından sonraki iki hafta içerisinde, bir başka deyişle vireminin en yoğun olduğu dönemde, bağışta bulunması gerekir (17). Ayrıca coğrafik konum, o bölgedeki enfeksiyon sıklığı ve mevsimsel dönemler de transfüzyon ile BNV geçiş olasılığını etkiler.

Transfüzyona bağlı olası BNV enfeksiyonu ilk kez 2002 yılında yayınlandı (18). 2002 yılında 600 kan bağışçısına ait donmuş plazma veya tüp segmentlerinden alınan örneklerden yapılan retrospektif incelemede 16 viremik donörden 26 geçiş olduğu bildirildi (19). 2003 yılında kanın güvenliğini arttırmak için ABD'de kan bağışçılarında BNV taramasına başlandı. Bağışçı taramalarında anti-BNV IgM antikoru araştırılması etkin olmadığı için BNV NAT uygulanmaya başlandı (1). Kan bağışçı taramalarında özellikle BNV görülme sıklığının arttığı dönemlerde, örneklerin havuzlanarak çalışılması NAT duyarlılığını azalttığı için, insidansın yüksek olduğu zamanlarda her örneğin tek olarak çalışmaya alınması tercih edilir (1,4).

ABD'deki duruma karşın Avrupa'da transfüzyona bağlı BNV enfeksiyonu bildirilmemiştir (4). Ülkemizde BNV enfeksiyonunun varlığını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (20), fakat hastalığın sıklığı ve epidemiyolojisi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kan bağışçılarında BNV seroprevalansının araştırıldığı bir çalışmada ülkemizde virüs varlığını destekler bulgular elde edilmiştir (21). BNV enfeksiyonunun ülkemizde kan bileşenlerinin güvenliği için bir tehdit olup olmadığına karar verebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Arbovirüsler'in transfüzyon güvenliği konusunda oluşturdukları tehdit, büyük olasılıkla artarak devam edecektir. Chikungunya, Dengue ve Zika gibi sivrisinek ile bulaşan virüsler gelecekte dikkat edilmesi gereken arbovirüsler arasında sayılabilir (22). Dengue ve Zika virüs

BNV gibi Flavivirüs ailesindedir. Chikungunya ise Togaviridae ailesinden bir alfa virüstür ve Aedes cinsi sivrisineklerle bulaşır. Bugüne kadar transfüzyon sonrası ancak iki Dengue enfeksiyonu bildirilmiştir, fakat yapılan çalışmalarda asemptomatik donörlerde kan virüs düzeyleri yüksek olarak saptandığından transfüzyon açısından riskli enfeksiyonlar arasında yer almaya devam etmektedir (1). Zika virus, Dengue enfeksiyonuna benzer ancak daha hafif klinik bulgularla seyreden klinik tabloya sebep olur. Virüsün sebep olduğu hafif seyirli enfeksiyon tablosundan dolayı transfüzyondaki önemi tartışmalıdır (22). 2005-2007 yılları arasında Chikungunya salgını sırasında yapılan bir araştırmada transfüzyon ile ilişkili enfeksiyon vakasına rastlanmamış olmasına rağmen, özellikle salgın dönemlerinde transfüzyon ile virüs geçişi olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir (23).

8.1.6. Diğer Virüsler

Hepatit G virüs (HGV) (GBV-C olarak da bilinir), **TT virüs** (TTV) ve **Sen** virüslerinin kan transfüzyonu ile bulaştığı gösterilmiştir (3,4). Bu virüsler ile ilgili birçok epidemiyolojik araştırma yapılmıştır, fakat transfüzyon ile ilişkili klinik belirti ile seyreden enfeksiyonlara sebep olduklarına dair herhangi bir veri bulunmamıştır (3,4). Bu nedenle kan bileşenlerinin enfeksiyon açısından güvenliği için bu virüslere karşı özel bir tarama ya da yöntem uygulanmamaktadır.

8.1.7. Prion hastalıkları

Varyant Creutzfeldt-Jacob (vCJD) insanda spongiform ensefalit etkenidir. İnkübasyon süreleri yıllarca sürebilir ve ciddi ölümcül enfeksiyonlara sebep olurlar. Sebep oldukları ciddi klinik tablo nedeniyle transfüzyon güvenliği açısından önemli bir tehdit oluştururlar. Klasik CJD'den farklı olarak vCJD, 50 yaşın altındaki kişileri etkiler ve enfekte hayvan etlerinin tüketilmesi ile bulaşır. Hastalık etkeni olan prionların %50'si lökositlerde, %50'si de plazmada bulunur; eritrosit ve trombositlerde çok az miktarlarda bulunurlar.

Transfüzyon sonrası vCJD hastalığı ilk kez İngiltere'den bildirilmiştir (1,4). Bu vakalarda kullanılan bileşenlere lökositten arındırma işlemi uygulanmamıştır ve hepsinde transfüzyon sonrası semptomatik vCJD hastalığı gelişmiştir. İngiltere'de ortaya çıkan bu vakalardan sonra, lökositten arındırma işlemi uygulanmaya başlanmıştır ve ticari olarak üretilen plazma havuzlarında İngiltere'den bağışçı kullanılmamaya başlanmıştır (1,6). Bazı ülkeler transfüzyon güvenliği için, 1980 yılından itibaren İngiltere ve vCJD hastalığının görüldüğü diğer Avrupa ülkelerinde uzun süreli ikamet eden bağışçılar ile İngiltere'de transfüzyon öyküsü olanları kalıcı red kapsamında değerlendirirler (1,4).

KAYNAKLAR

1. Perkins H.A, Busch M.P. Transfusion associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010;50:2080-2099.
2. Busch, M.P. Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis. *Transfusion* 2006;46:1624-1640.
3. Transfusion transmitted infections. In: Murphy M.F, Pamphilon D.H, eds. *Practical Transfusion Medicine* 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2005:208-228.
4. Bihl F, Castelli D, Marincola F et al. Transfusion transmitted infections. *Journal of Translational Medicine* 2007;5:25.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality and Morbidity Weekly Report 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. Hızel 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.
23. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion* 2008;48:1333-1341.

8.2. KAN YOLUYLA BULAŞAN BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Bakteriler aslında transfüzyonla bulaştığı saptanan ilk enfeksiyöz etkenlerdir. Literatür geçmişe yönelik incelendiğinde, ilk transfüzyon kaynaklı sepsis verilerinin kanın cam şişelerde toplanıp saklandığı zamanlara ait olduğu görülmektedir (2). Kapalı, steril sistemlerin geliştirilip kullanılmaya başlaması kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonunu azaltmıştır. Yine de geçtiğimiz 18–20 yıl içerisinde viral tarama testlerinin geliştirilmesiyle HBV, HCV ve HIV enfeksiyonlarının transfüzyon yoluyla bulaşında dramatik bir azalma gözlenirken bakteriyel bulaş riski sabit olarak kalmıştır (3,4).

- **Spiroketler:** *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*
- **Diğer bakteriler:** *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens*, *Bacillus cereus*, *Yersinia enterocolitica*

8.2.1. Spiroketler

Sifiliz hastalığının etkeni olan *T. pallidum* ve Lyme hastalığının etkeni olan *B. burgdorferi* spiroketler olarak adlandırılan mikroorganizmalar grubundadır. Sifiliz cinsel ilişki yoluyla, Lyme hastalığı ise enfekte kenelerin ısırmasıyla bulaşır. Klinik olarak her iki hastalıkta da primer, sekonder, latent ve tersiyer olarak adlandırılan dört evre görülmektedir. Bu hastalıkların primer ve sekonder evreleri sifilizde penisilin G ve Lyme hastalığında tetrasiklin ile tedavi edilebilmektedir. Literatürde transfüzyonla ilişkili 200’den fazla sifiliz vakası tanımlanmıştır (1). 25 yılı aşkın bir süredir ise gelişmiş ülkelerde transfüzyonla ilişkili olduğu kesin olarak ispatlanmış herhangi bir sifiliz veya Lyme vakası yoktur (5). Lyme hastalığı, Avrupa ve Kuzey Amerika’da en sık görülen kene kaynaklı enfeksiyondur. Deri, kalp, iskelet, santral ve periferik sinir sistemi tutulumlarıyla multisistem bir hastalık özelliğindedir. Avrupa ve Kuzey Amerika genelinde yılda 50.000’den fazla vaka bildirilmektedir ve ölüm oranı %0.5’tir. Semptomatik ya da asemptomatik olabilir. Güvenli kan transfüzyonu için tehdit oluşturanlar özellikle asemptomatik evredeki kişilerdir (6,7)

8.2.2. Diğer bakteriler:

İngilizler’in “Serious Hazards of Transfusion” (SHOT), Fransızlar’ın “Haemovigilance” çalışması ve “Food and Drug Administration” (FDA) raporlarının verilerine dayanarak günümüzde klinik olarak ortaya çıkan bakteriyel sepsisin transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyonlara göre çok daha büyük bir tehdit oluşturduğu söylenebilir (8-10). Transfüzyon bileşenlerinin özellikle trombositlerin bakteriyel kontaminasyonu, modern flebotomi teknikleri, eritrosit konsantrelerinin soğukta saklanması, plazmaların dondurulması ve transfüzyon bileşenlerinin toplanması ve saklanmasında daha geliştirilmiş materyallerin kullanılmasıyla kısmen kontrol altına alınabilmektedir. Trombosit konsantrelerinin bakteriyel kontaminasyonu en sık rastlanan transfüzyon kaynaklı enfeksiyöz riski oluşturmaktadır ve tam kandan elde edilen random donör trombositleri ve aferez yoluyla elde edilen tek donör trombositlerinde 1/2000-3000 oranında rastlanmakta, klinik sepsis 20.000 transfüzyonda bir gerçekleşmekte, 60.000 transfüzyonda bir ise ölüm görülmektedir. Eritrosit konsantrelerinde ise bu oran çok daha düşük olup 1/500.000’dir (11). Bunun nedeni trombositlerin saklandığı oda ısısı şartlarında pek çok bak-

teri türünün rahatlıkla üreyebilmesi ve transfüzyondan hemen önce geç evre logaritmik ya da durağan faza ulaşabilmeleridir.

8.2.3. Eritrosit konsantrlerinin bakteriyel kontaminasyonu

Trombosit konsantrlerine göre çok daha az görülmele birlikte, kontamine eritrosit konsantrlerinden kaynaklanan klinik sepsisin, literatürde bildirilen vakalarının büyük çoğunluğundan *Yersinia enterocolitica* sorumludur. Bağışçılardaki asemptomatik bakteriyemi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. *Yersinia* türleri eritrosit konsantrlerinin saklanma koşullarında (1-6°C'de) üreyebilmektedir. *Yersinia*'dan sonra eritrosit konsantrlerinden kaynaklanan sepsisin en sık nedenleri *Pseudomonas* ve *Serratia* türleridir (8,12). Çoğu psikrofil bakteriler olup buzdolabı ısısında rahatlıkla üreyebilmektedir. Ölümcül seyreden sepsis vakalarında da en sık ölüm nedeni olarak sırasıyla *Yersinia*, *Pseudomonas* ve *Serratia* kaynaklı enfeksiyonlar bildirilmiştir (8,12)

8.2.4. Trombosit konsantrlerinin bakteriyel kontaminasyonu

Kontamine trombositlerden izole edilen sepsis etkenleri; *Staphylococcus* türleri (%42), *Streptococcus* türleri (%12), *Escherichia coli* (%9), *Bacillus* türleri (%9), *Salmonella* türleri (%9), *Serratia* türleri (%8), *Enterobacter* türleri (%7) ve diğer mikroorganizmalardır (%4) (8,12). Yarıdan fazlası gram pozitif ve aerobtur. *Staphylococcus epidermidis* sıklıkla sepsis nedeni olarak izole edilmişse de kontamine trombosit konsantrlerinde ölümcül sepsise en sık neden olan bakteri *Klebsiella* türleridir. Sonuç olarak gram pozitif mikroorganizmalara bağlı sepsis daha sık görülmele birlikte ölümlerin büyük çoğunluğundan gram negatif mikroorganizmalar sorumludur.

Bilindiği gibi trombositlerin tedavi dozları iki kaynaktan sağlanmaktadır: aferez yardımıyla tek bir bağışçıdan elde edilenler, alternatif olarak da tam kan bağışlarından elde edilen trombositler (random) şeklindedir. Fakat random trombosit konsantrlerinden bir tedavi dozu elde edebilmek için 6-8 ünitenin havuzlanması gerekir, dolayısıyla havuzlanmış trombosit konsantrleri birden fazla bağışçıdan elde edilmiş olacağı için aferez trombositlere göre daha fazla kontaminasyon riski taşımaktadır.

8.2.5. Transfüzyonla ilişkili bakteriyel sepsis bulguları

Transfüzyonla ilişkili septik reaksiyonlar, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının daha yaygın olması nedeniyle çoğunlukla atlanmakta, semptomların benzerliği nedeniyle de yanlış olarak febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları şeklinde değerlendirilmektedir.

Transfüzyon nedeniyle gelişen sepsis bulguları değişken olmakla birlikte akut ya da gecikmiş tipte olabilir. Kontamine kan bileşenleri alıcıda her zaman semptomlara neden olmayabilir. Genellikle ateş ve titreme ile başlayıp hipotansiyon, bulantı, kusma, oligüri ve şok gelişebilir. Diğer görülebilecek semptomlar, respiratuar (dispne, öksürük) ve endotoksinlerin indüklediği yaygın damar içi koagülasyon nedeniyle gelişen kanamalardır. Kontamine eritrosit konsantrleri nedeniyle gelişen septik reaksiyonlar genellikle 21 günden fazla saklanan bileşenlerin, trombosit konsantrleri nedeniyle gelişen septik reaksiyonlar ise üç gün veya daha uzun süre saklanan bileşenlerin kullanımında görülebilmektedir (13). Transfüzyonla ilişkili septik bir reaksiyon oluşumu bileşendeki bakteri türüne, alıcıya transfüze edilen bakteri miktarına, bakterinin yayılma hızına ve alıcının bağışıklık sisteminin durumuna bağlıdır.

8.2.6. Kan bileşenlerinin kontaminasyon kaynakları

Kan bileşenlerinin bakteriyel kontaminasyonunun olası nedenleri şunlardır: Bağışçı bakteriyemisi, tam kanın toplanması işlemi sırasında kontamine olması, kanın alındığı torbanın kontaminasyonu ve kanın bileşenlere ayrıştırılması sırasında kontamine olması (14).

Kısaca değinilecek olursa bağışçı bakteriyemisi ile kan bağışı sırasında asemptomatik bakteriyemisi olan veya bir bakteriyel enfeksiyonun iyileşme döneminde olan bağışçılar kastedilmektedir. Eritrosit konsantrisi transfüzyonu sonrasında literatürde bildirilen 30 civarı *Yersinia enterocolitica* sepsisi mevcuttur. Bu vakalarda bağışçılar retrospektif olarak sorgulandığında %75' inin bağıştan hemen önce veya sonrasında diyare atakları geçirdikleri saptanmıştır (14). Semptomlar bu gibi durumlarda dikkati çekmeyecek kadar hafif olabildiği gibi hiç semptomsuz vakalara da rastlanmaktadır. Yine kan bağışından kısa süre önce geçirilen dental girişimler de bakteriyemi kaynağı olabilmektedir, sıklıkla stafilokok türleri bakteriemiden sorumludur.

Kanın toplanması işlemi sırasında kontaminasyonu ise, trombositlerin bakteriyel kontaminasyonunun majör nedenidir. Kanın cilt flora elemanları ile kontamine olması yetersiz ve uygun olmayan cilt dezenfeksiyonu ile gerçekleşebildiği gibi dezenfeksiyon sıvıları da çeşitli mikroorganizmalarla kontamine olabilir. Cilt flora elemanlarından özellikle *Staphylococcus epidermidis* ve bacillus türleri sıklıkla izlenmektedir. Dezenfeksiyon sıvıları da özellikle pseudomonas türleri ile kontamine olabilmektedir.

Torba kontaminasyonu ise, kan torbalarında fark edilmeyen hasarlar, sızıntılar, mikro yırtıklar yoluyla gerçekleşebilir. Yine hiçbir zedelenme olmaksızın torbanın dışı herhangi bir nedenle yoğun olarak kontamine olabilir ve donasyon sırasında torba içeriğini kontamine edebilir. Bununla ilgili literatürde bildirilmiş altı tane post transfüzyonel *Serratia marcescens* vakası vardır (15). Kanın ayrıştırılma işlemleri sırasında da torba hasar görebilir ve kan kontamine olabilir.

8.2.7. Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler

Kontamine kan bileşenleri yoluyla alıcıda sepsis riskini azaltmaya yönelik önlemlerden bazıları kimi kan merkezlerinde rutin olarak uygulanmakla birlikte bazıları da henüz araştırma aşamasındadır. Özellikle kan bileşenlerindeki bakterilerin saptanmasına yönelik testler ve patojen redüksiyonu metodolojisi konularında çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Transfüzyonla ilişkili sepsis riskini azaltmaya yönelik stratejiler kısaca şöyle özetlenebilir (14):

- A. Kan bileşeninin kontaminasyon riskini azaltmak
 1. Bağışçı tarama-sorgulama prosedürünün genişletilmesi
 2. Flebotomi yapılacak bölgenin maksimum dezenfeksiyonunun sağlanması
 3. Bağışçıdan alınan kanın ilk 15–30 ml'sinin ayrılarak kullanılmaması
- B. Kan bileşenlerinin ayrılması ve saklanması işlemlerinin optimize edilmesi
 1. Saklama ısılarının optimize edilmesi
 2. Saklama sürelerinin sınırlandırılması

3. Üniversal lökosit redüksiyonu
- C. Alıcının korunması**
1. Transfüzyon endikasyonlarının doğru belirlenmesi
 2. Transfüzyon tetikleyicilerinin azaltılması
 3. Aferez ile elde edilen bileşenlerin kullanımının artırılması
- D. Transfüzyon öncesi bileşendeki bakterilerin saptanması**
1. Bileşenlerin görsel olarak değerlendirilmesi
 2. Direkt boyama yöntemlerinin kullanılması
 3. Bakteriyel ribozomal testler
 4. Bakteriyel endotoksin testleri
 5. Bakteri DNA'sına yönelik nükleik asit testleri
 6. Bakterinin ürettiği karbondioksitin saptanması
 7. Bakterinin tükettiği oksijenin saptanması
 8. Direkt bakteri kültürünün yapılması (manuel ya da otomatik)
 9. Bakterinin ürettiği laktik asit sonucu trombosit konsantrlerinde pH'nın 6.2'nin altına düşmesi
- E. Patojen redüksiyonu yöntemlerinin kullanılması**

KAYNAKLAR

1. Mushahwar IK. Verses, virüses, and the vulnerability of the blood supply in industrialized countries. *J Med Virol*. 2007;79:1229-37.
2. Mc Entegart MG. Dangerous contaminants in stored blood. *Lancet*. 1956;271:909-11.
3. Jacobs MR, Palavecino E, Yomtovian R. Don't bug me: the problem of bacterial contamination of blood components-challenges and solutions. *Transfusion*. 2001;41:1331-4.
4. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA*. 2003;289:959-62.
5. Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to know. *Transfus Med Rev*. 2001;15:282-91.
6. Böhme M, Schwenecke S, Fuchs E, et al. Screening of blood donors and recipients for *Borrelia burgdorferi* antibodies: no evidence of *B. Burgdorferi* infection transmitted by transfusion. *Infusionsther Transfusionsmed*. 1992;19:204-7.
7. Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, Dennis DT. Surveillance for Lyme disease--United States, 1992-1998. *MMWR CDC Surveill Summ*. 2000;49:1-11.
8. Gozzard D, Serious Hazard of Transfusion (SHOT) <http://www.shot.demon.co.uk/toc.htm>
9. Debeir J, Noel L, Aullen J, Frette C, et al. *Vox Sang*. 1999;77:77-81. The French haemovigilance system.
10. Lee J, Review of Heidelberg Symposium and FDA Fatality Reports <http://www.fda.gov/cber/minutes/bact092499.pdf>
11. Blajchman MA. Incidence and significance of the bacterial contamination of blood components. *Dev Biol (Basel)* 2002;108:59-67.
12. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion*. 2001;41:1493-9.
13. Goldman M, Blajchman MA. Bacterial contamination. In: Popovsky M, ed. *Transfusion reactions*. 2nd ed. Bethesda, MD: AABB; 2001:133-159.
14. Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, et al. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:575-89.
15. Hogman CF, Fritz H, Sandberg L. Posttransfuion *Serratia marcescens* septicemia. *Transfusion*. 1993;33:189-191.

8.3. KAN TRANSFÜZYONU YOLUYLA BULAŞAN PARAZİTER HASTALIKLAR

2005 yılında transfüzyon ile bulaşan parazit hastalıklarının azaltılması amacı ile Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 13 farklı kan merkezinde uygulanan forum sonucunda, doğru olarak doldurulan ve değerlendirilen Bağışçı Sorgulama Formu'nun parazitler etkenlerin bulaşının engellenmesindeki en önemli faktör olduğu ortaya konulmuştur (4, 8).

Parazit enfeksiyonlar genelde, sosyoekonomik düzeyi düşük tropikal ülkelerde endemik olup milyonlarca insanı etkilemektedir. *Plasmodium spp.*, *Trypanosoma cruzi*, *Babesia microti*, *Microfilaria spp.*, *Leishmania spp.* ve *Toxoplasma gondii* gibi parazit enfeksiyonlarının transfüzyon yoluyla bulaşma potansiyeline sahip oldukları çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Parazit enfeksiyonların endemik olduğu ülkelerde, bu ülkelere diğer ülkelere yapılan göçler veya turistik gezilerde kan transfüzyonları ile bulaşan parazit enfeksiyonları ile karşılaşma olasılığını göz önünde bulundurmak oldukça önemlidir (4).

8.3.1. Sıtma

Protozoon parazitlerin etken olduğu ve halen bilinen 5 türü olan sıtma (*Plasmodium falciparum*, *P. malaria*, *P. ovale*, *P. vivax* ve *P. knowlesi*) tüm dünyada, transfüzyon yoluyla bulaşan en önemli parazitler ajan olarak tanımlanmaktadır. Özellikle *P. falciparum*'un etken olduğu bulaşlarda sonuç ölümcül olabilmektedir (2,6).

İnsanlara en sık anofel cinsi sivrisinekler tarafından bulaştırılan ve intraeritrositik olan sıtma etkenleri, karaciğer ve eritrositleri enfekte ederek periyodik ateş nöbetlerine ve grip benzeri semptomlara neden olurlar. Transfüzyon yoluyla bulaşan sıtma enfeksiyonlarının en önemli farkı bu hastalığın, endemik bölgelerden gelen turistler veya göçmenlerce taşınıp endemik olmayan bölgelerde de görülebilir olmasıdır (3).

Transfüzyon yoluyla bulaşan parazit enfeksiyonları arasında ilk sırada yer alan sıtmaya yönelik tarama testleri ülkemizde ve diğer pek çok ülkede rutin tarama testleri arasından çıkarılmış olmakla birlikte, günümüzde hala transfüzyon yoluyla bulaşan sıtma hastalarının bildirim hem ülkemizde hem de dünyada olgu düzeyinde devam etmektedir (1, 8, 9).

Plasmodium spp. başta eritrosit konsantrasyonu olmak üzere enfekte olmuş eritrosit içeren tüm kan bileşenleri ile bulaşabilir. Tüm plasmodium türlerinin saklanan kanda en az bir hafta canlı kalabildiği, adenin içerisinde saklanan kanlarda bu sürenin daha da uzadığı bildirilmiştir. Transfüzyon yoluyla bulaşan sıtmanın inkübasyon periyodu, plasmodium türüne, sayısına, konağın direncine ve anti-malaryal profilaksi uygulanıp uygulanmamasına göre değişmekle birlikte sıklıkla bir hafta ila bir ay arasında değişmektedir. Alıcılarda nonspesifik bulguları takiben türe özgü periyodik ateş dikkat çeken en önemli bulgudur (8,10).

Ülkemizde sıtma Sağlık Bakanlığı verilerine göre az sayıda da olsa Diyarbakır, Urfa ve Batman illerinde görülmekte olup dünyada ise genelde tropikal ve subtropikal Afrika ve Güney Amerika sıtma endemik bölgeleri olarak tanımlanmaktadır (3, 11).

Sıtma nedenli bağışçı elenme oranı Avrupa'da % 0.1-0.6, ABD'de % 0.75-1.5 arasında değişmektedir.

Kan Bağışçılarında Sıtma Stratejileri:

2005 yılında transfüzyon ile bulaşan parazit hastalıklarının azaltılması amacı ile Avrupa ve ABD’de 13 farklı kan merkezinde uygulanan forum ile kan merkezlerinin parazit hastalıkları ile ilgili eleme kriterleri, tarama testi kullanma durumu ve parazit hastalıklarının görülme sıklığı değerlendirilmiştir (4).

Tüm dünyada kan transfüzyonu organizasyonları sıtma ile ilgili transfüzyon yoluyla bulaş açısından iki farklı risk grubu tanımlamaktadır;

- **I. Grup:** Yaşamının ilk beş yılını sıtma açısından endemik bölgede geçirenler (asemptomatik taşıyıcı)
- **II. Grup:** Endemik bölgelere seyahat edenler

2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan kan ve kan komponentlerinin hazırlanma, kullanım ve kalite güvencesi rehberinin tavsiyesi;

- **I. Risk Grubu için:** hayatlarının ilk beş yılını sıtma endemik bölgede geçirmiş olanların, asemptomatik taşıyıcı olma ihtimalleri çok yüksektir. Bu kişilerden endemik bölgeye son ziyaretten sonra altı ay kan alınmamalı, altı aydan sonra sıtma tarama testi negatif ise kan alınmalıdır. Eğer test yapılamıyorsa son ziyaretten itibaren üç yıl geçtikten sonra, herhangi bir semptom görülmemiş ise kan bağışçısı olarak kabul edilebilirler,
- **II. Risk Grubu için:** Endemik bölgeye giden kişiler ateşli enfeksiyon öyküsü yoksa altı ay reddedilmesi, varsa üç yıl reddedilmesi veya altı ay sonra tarama testi sonucunda karar verilmesi önerilmektedir (7).

Bağışçı sorgulama ve eleme kriterleri ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin sıtma açısından kan bağışçılarında;

I. risk grubu için:

- İrlanda: Kalıcı red verirken
- Fransa: Son ziyaretten dört ay sonra IFAT (*İndirekt Floresans Antikor Testi*) negatif ise bağışçmayı kabul etmektedir.

II. risk grubu için:

- Fransa: Son ziyaretten dört ay sonra IFAT negatif ise kabul ederken,
- İrlanda: Altı ay red, seyahat altı aydan uzunsa kalıcı red vermekte,
- ABD ve Kanada ise: Seyahatten sonra donörü 12 ay reddetmektedir (4).

Konuyla ilgili bir başka bakış açısı, özellikle sıtmanın endemik olmadığı bölgelerde kullanılan sıtma hastalığını önlemeye yönelik bağışçı sorgulamanın, aslında çok ciddi bağışçı kaybına neden olduğuyla ilgilidir. ABD’de son 10 yılda transfüzyonla ilgili sıtma hastalığının görülme sıklığının yılda bir vakadan daha az olduğu, oysa sıtma bulaşına yönelik bağışçı sorgulama yöntemi ile her yıl 100.000’den çok bağışçının elendiği belirtilmektedir. Amerikan Kızıl Haç verilerine göre, sıtma ile ilgili elenen bağışçı oranı tüm elenen bağışçıların %5’ini oluşturmaktadır. Bu durumda Fransa, İngiltere gibi ülkelerin kullandığı gibi, bağışçı sorgulamanın yanında şüpheli bireylerde sıtma testlerinin uygulanmasının (ELISA; *Enzyme-Linked Immunosorbant Testi*, IFAT v.b.) gereksiz bağışçı kaybının önüne geçebileceği belirtilmektedir (2,3,6,12 -14).

Sıtma taşıyıcılarının belirlenmesi için kalın damla ve ince yayma preparatları giemsa ya da acridin orange ile boyanarak incelenebilir. ELISA, IFAT ile antijen aramak, PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile parazitin DNA ya da RNA'sını saptamak, IHA (İndirekt Hemagglütinasyon Testi), IFAT ya da ELISA ile antikor varlığını belirlemek mümkündür (10).

2009 yılında yapılan bir çalışmada Amerika'daki 6 kan merkezinde sıtma endemik bölgeye seyahat şüphesiyle elenen bağışçılar incelenmiştir. Sonuçta Meksika gibi düşük sıtma riski olan ülkelere seyahat nedeniyle, transfüzyon yoluyla sıtma bulaş riskinin 57 yılda 1 ünite olduğu, bu nedenle de düşük riskli ülkelerle ilgili bağışçı sorgulama kriterlerinin daha esnek olması gerektiği görüşü savunulmuştur (5,15).

Sıtma endemik bölgelerde ise durumun oldukça değiştiği, bu bölgelerde kan bileşenlerini sıtma açısından tamamen kontrol altına almanın olanaksız olduğu bildirilmektedir. Bu riski en aza indirmek amacıyla kan ve kan bileşenleri kullanılan hastalara beraberinde anti-malaryal tedavinin de başlanması sıtma hastalığı riskini azaltacağı bildirilmektedir (6).

Sonuç olarak; transfüzyon yoluyla sıtma bulaşını engelleyebilmek için konu ile ilgili araştırmalar yapılmalı, düşük endemik, yüksek endemik ve endemik olmayan bölgelerden gelen bireyler etkin ve geçerli bir bağışçı sorgulama ile belirlenmeli ve gerekiyorsa duyarlılığı yüksek ve kullanımı kolay bir testin kan merkezinde kullanılması kararı ülke ve bölge stratejisi olarak belirlenmelidir (8).

8.3.2. Chagas

Trypanosoma cruzi tarafından oluşturulan Chagas Hastalığı, Latin Amerika'da endemik olup göçler sonucu Kuzey Amerika'da da sık görülmeye başlanmıştır. Ülkemizde Chagas Hastalığı görülmemektedir. Kan transfüzyonu ile bulaş, etkenin en önemli ikinci bulaş yoludur (4,10).

Ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi akut bulgular yanısıra etkenin alınmasından 10-40 yıl sonra bazı olgularda ciddi organ büyümeleri (kardiomegali, mega özafagus v.b.) gözlemlenmektedir. Endemik bölgelerde yaşayan ve kronik taşıyıcı olan bireyler transfüzyon yoluyla Chagas bulaşında potansiyel risk oluşturmaktadırlar (3).

T. cruzi depolanmış kanda 10 günden fazla canlılığını koruyabilmektedir. Etken, plazma ile de aktarılabilen, -20 °C'de dondurulduğunda 24 saat canlı kalabilmektedir (10).

Kan bağışçılarında Chagas stratejileri:

Diğer parazit enfeksiyonlarda da olduğu gibi bu etkenin de transfüzyon yoluyla bulaşını önlemede en önemli araç, etkin bir bağışçı sorgulamadır. Bağışçı sorgulama kriterleri ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir;

- İspanya: Sadece Güney Amerika'dan göç edenlere tarama testi yapılıyor.
- ABD: FDA onayı alan bir tarama testini rutine koymayı hedefliyor.
- Brezilya: Tüm bağışçılara tarama testi uygulanıyor.
- Diğer ülkeler: Herhangi bir test uygulanmıyor, sadece bağışçı sorgulamada seyahat öyküsü alınmıyor (2,4).

2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan 'Kan ve Kan Bileşenlerinin Hazırlanma, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'nin tavsiyesi;

1. Grup; Chagas Hastalığını geçirmekte olanlar ve geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olanlar. Bu gruptaki bağışçılar kalıcı reddedilmelidir.

2. Grup; Hastalığın endemik olduğu bölgede doğanlar ya da bu bölgelerde kan transfüzyonu alanlar. Bu gruptaki bağışçılar, *T. cruzi* enfeksiyonu için geçerli bir test negatifliği görülmedikçe, bağışçı olarak kabul edilmemelidir (7,16).

Ülkemizde görülmediği için herhangi bir test ya da özel sorgulama yapılmamaktadır. Genel bağışçı sorgulama sırasında bağışçıların riskli bölgeye seyahat öyküleri varsa bağışçı reddedilmektedir.

8.3.3. Babesiosis

Primer olarak kene ısırığı ile bulaşan Babesiosis, ABD'nin kuzey doğusunda görülen paraziter bir enfeksiyondur. Ülkemizde genelde hayvanlarda saptanmakta olup az sayıda insan olgusu da bildirilmiştir (10).

Babesiosis transfüzyon yoluyla bulaş sıklığı sıttmadan sonra en çok görülen paraziter enfeksiyondur. Saklanan kanda 14 gün canlı kalabilmektedir. Genelde asemptomatik ya da hafif semptomlarla geçirilen enfeksiyon immün sistemi baskılanmış kişilerde ölümcül olabilmektedir. Özellikle asplenik olgular ve immün yetmezlikli hastalarda hemolitik anemi, trombositopeni hatta ölüme varan komplikasyonlara neden olabilen bir enfeksiyondur (2,3,10).

Kan bağışçılarında Babesiosis stratejileri:

Babesiosis Kuzey Amerika'ya spesifik bir hastalık olarak düşünülmektedir. Avrupa'da transfüzyon ile ilişkili herhangi bir Babesiosis olgusu bildirilmemiştir (17).

Avrupa'da İrlanda dışında hiçbir ülkede Babesiosis ile ilgili bir sorgulama yapılmamaktadır. ABD'de herhangi bir tarama testi uygulanmamakta ancak sorgulamada Babesiosis ilgili sorular yer almaktadır. ABD'de Babesiosis ve/veya Chagas şüphesi ile elenen bağışçılara tanısal amaçlı testler uygulanmaktadır (2,4,5).

Ülkemizde herhangi bir test ya da özel sorgulama yapılmamaktadır. Genel bağışçı sorgulaması sırasında bağışçıların riskli bölgeye seyahat öyküleri varsa bağışçı reddedilmektedir. (10).

8.3.4. Leishmaniosis

Leishmania donovani tarafından oluşturulan ve tatarcıklar tarafından bulaştırılan Visseral Leishmaniosis tropikal ve subtropikal bölgelerde görülebilmektedir. Asemptomatik ya da subklinik seyredabilen ancak genelde hızla subakut ya da kronik hale gelebilen hatta tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilen ciddi bir enfeksiyondur. Semptomatik olgularda genellikle ateş, karın ağrısı, ishal, splenomegali belirgin olmak üzere hepatosplenomegali, lenfadenopati ve pansitopeni görülmektedir (4,10,19) .

Transfüzyon ile ilişkili Leishmaniosis olguları şüphelidir. Irak'taki Amerikan askerlerinden hazırlanan kan bileşenlerinde etkenin saptanması ve İspanya'da intravenöz uyuşturucu bağışçılarında Leishmaniosis salgınlarının saptanması bu ilişkiyi düşündürmektedir (4).

Transplant alıcıları, yeni doğanlar gibi özel hasta gruplarında transfüzyon yoluyla bulaş şüphesi olan bazı vakalar bildirilmiştir (3,18-20).

Kan bağışçılarında Leishmaniosis stratejileri:

- İrlanda: Başta Irak olmak üzere endemik bölgeden gelenler 12 ay reddedilmektedir.
- İsrail: Özellikle Irak olmak üzere endemik bölgelere seyahat edilip edilmediği sorgulanmaktadır.
- ABD: Irak'tan gelenler 12 ay reddedilmektedir.
- Diğer Avrupa ülkeleri: Pek çoğunda Leishmaniosis ile ilgili herhangi bir sorgulama yapılmamaktadır (3,4).

8.3.5. Toksoplazmozis

Toxoplasma gondii'nin etkeni olduğu toksoplazmozis, insan vücudundaki tüm hayati organları tutabilen, transplasental bulaş ile kalıcı fetal hasara ve düşüklere yol açabilen bir zoonozdur. Nadir de olsa *Toxoplasma gondii*'nin tranfüzyon yoluyla bulaşını gösteren olgular bildirilmiştir (10,21).

2004 yılında Avrupa Konseyi tarafından yayınlanan 'Kan ve Kan Bileşenlerinin Hazırlanma, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi'nin tavsiyesi; klinik iyileşmeyi takiben bağışçının altı ay reddedilmesidir (7).

Ülkemizde transfüzyon yoluyla bulaşa yönelik herhangi bir test yapılmamakta, sadece aktif olarak hastalığı geçirdiğini ifade eden bağışçılar altı ay reddedilmektedir.

8.3.6. Helmint enfestasyonları

Wuchereria bancrofti, *Brugia malayi* ve *Loa loa*, larvaları dolaşımında bulunabilen nematodlardır. *W. bancrofti* depolanan kanda üç hafta kadar canlılığını koruyabilmektedir.

Bağışçı taramalarında *W. bancrofti* ve *L. loa* saptanan olgular bildirilmiştir. Bu nedenle kan nematodlarının, endemik bölgelerdeki potansiyel bağışçılarda transfüzyon öncesi akılda tutulmasının yararlı olacağı bildirilmektedir (10).

Mikrofilariaların kan transfüzyonu sırasında alıcıya bulaşabileceği, fakat erişkin solucan haline dönüşemeyecekleri bildirilmiştir. Transfüzyon ile ilişkili filariasis olgularında mortalite gözlenmezken genellikle allerjik reaksiyonlar saptanmaktadır (22).

KAYNAKLAR

1. Kocazeybek B. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan enfeksiyonlar: rutin tarama testleri ve moleküler tanı yöntemleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003; 34(3): 158-163.
2. Allain J.P., Stramer S.L., Carneiro-proietti A.B.F. et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009; 37: 71-77.
3. Bihl F., Castelli D., Marincola F. et al. Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine* 2007; 5: 25.
4. Reesink H.W. European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfusion clinique et biologique* 2005; 12: 1-4.
5. Dodd R.Y. Current risk for transfusion transmitted infections. *Transfusion medicine and immunohematology* 2007; 14: 671-676.
6. Kitchen A.D., Chiodini P.L. Malaria and blood transfusion. *Vox Sang.* 2006; 90(2): 77-84
7. Kılıç N.B., Uluhan R., Masatlı R., Bayık M. Donör Seçimi. Kılıç N.B., Uluhan R., Masatlı R., Bayık M. Kan Komponentlerinin Hazırlanma, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi. 9. baskı. Avrupa Konseyi Yayınları, İstanbul, 2004: 33-49.
8. Alkassab F, Ericsson CD. Transfusion-transmitted malaria: how satisfactory are current preventative measures? *Am J Med.* 2006; 119(5): 1-2.
9. Ozkurt Z., Erol S., Kadanali A. et al. A transfusion-transmitted malaria case. *Mikrobiyol Bul.* 2005; 39(1): 101 – 5.
10. Aydın F., Kaklıkkaya N. Transfüzyonla Bulaşan İnfeksiyonlar. Ulusal kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu IX Kitabı, Antalya, 2006: 92-98.
11. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Malaria_ITHRiskMap.JPG (10 Mart 2010).
12. Leiby D.A. Making sense of malaria. *Transfusion* 2007; 47: 1573-77.
13. Seed CR, Kee G, Wong T, et al. Assessing the safety and efficacy of a test-based, targeted donor screening strategy to minimize transfusion transmitted malaria. *Vox Sang* 2009.
14. Seed CR, Kitchen A, Davis TM. The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. *Transfus Med Rev.* 2005; 19(3): 229-4.
15. Spencer B., Steele W., Custer B. et al. Risk for malaria in United States donors deferred for travel to malaria-endemic areas. *Transfusion.* 2009; 49(11): 2335 –45.
16. Kirchhoff L.V., Paredes P., Lomeli-Guerrero A. et al. Transfusion-associated Chagas disease (American trypanosomiasis) in Mexico: implications for transfusion medicine in the United States. *Transfusion.* 2006; 46(2): 298 –304.
17. Fox L.M., Wingerter S., Ahmed A. et al. Neonatal babesiosis: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(2): 169-73.
18. Dey A., Singh S. Transfusion transmitted leishmaniasis: a case report and review of literature. *Indian J Med Microbiol.* 2006; 24:165-70.

19. Mpaka M.A., Daniil .Z, Kyriakou D.S., Zakynthinos E. Septic shock due to visceral leishmaniasis, probably transmitted from blood transfusion. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3(6):479–83.
20. Mathur P., Samantaray J.C. The first probable case of platelet transfusion-transmitted visceral leishmaniasis. *Transfus Med.* 2004; 14(4): 319-21.
21. Gürüz A.Y., Özcel M.A. Toxoplasmosis. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, İzmir, 2007; 141-84.
22. Choudhury N., Murthy P.K., Chatterjee R.K. et al. Transmission of filarial infection through blood transfusion. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003; 46(3): 367-70.

BÖLÜM 9

TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ NON-İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Hazırlayan

Dr. Ulaş YAKUT

*S.B.Ü. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı*

9. TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ NON-İMMÜNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

9.1. MASİF TRANSFÜZYON KOMPLİKASYONLARI

Masif transfüzyon, 24 saat içerisinde hastadaki kan hacminin tamamının değiştirilmesi işlemidir. Yetişkin bir hasta için ele alındığında işlem, yaklaşık 10 ünite eritrosit konsantresi beraberindeki kristaloid, kolloid, trombosit konsantresi ve plazma infüzyonlarına denk gelmektedir.

Masif Transfüzyon Komplikasyonları

Sitrat Toksisitesi

Elektrolit Bozuklukları

Hiperkalemi(uzun süre depolanmış eritrosit konsantresi transfüzyonuna bağlı)

Hipokalemi(sitrat toksisitesine bağlı)

Dolaşım Yüklenmesi

Hipotermi

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).

Travmalı hastaya sistemik yaklaşımda, hasarın kontrol edildiği resüsitasyon safhası için plazma:eritrosit:trombosit oranının 1:1:1 olması mortaliteyi belirgin düşürmektedir. Gelişmiş travma merkezlerinin masif transfüzyon protokolünde, 6 ünite plazma, 6 ünite eritrosit konsantresi, 6 ünite random trombosit konsantresi (veya 1 ünite aferez trombosit konsantresi) beraberinde travmanın meydana getirdiği koagülopati kontrolü için 10 ünite kriyopresipitat kullanımı tavsiye edilmektedir (2-5). Prognozu kötü seyredecek ağır travmalı hastalarda, taşıdığı risklere rağmen, erken ve agresif transfüzyon yaşam şansını arttırmaktadır (2) (*Bkz.* Masif Transfüzyon Politikası).

9.2. SİTRAT TOKSİSİTESİ

Sitrat, divalan katyonları (*Ca, Mg, Cu, vb.*) bağlayarak kanın pıhtılaşmasını engellemektedir. Kan bileşenlerinde antikoagülan olarak kullanılan sitratın kalsiyum (Ca) bağlayıcı özelliği, hızlı transfüzyon esnasında iyonize kalsiyum (iCa) seviyelerinde düşüklüğe neden olmaktadır. Sitratın indüklediği hipokalsemi, hipomagnesemi ve diğer elektrolit bozukluklarına sitrat toksisitesi denilmektedir. Diğer divalan katyonlar da sitrat tarafından bağlanıyor olmalarına rağmen eksiklikleri klinik anlam taşımamaktadır.

Sitrat toksisitesi; masif transfüzyon, plazma değişimi ve sitrat içeren plazmanın yüksek hacimde transfüzyonunda (aferez prosedürleri esnasında, karaciğer transplantasyonunda) meydana gelebilmektedir (6-7). Eritrosit konsantrelerinin muhafazasında katkı solüsyonlarının kullanımı sayesinde sitrat toksisitesi daha çok plazma içeren kan ve kan bileşenlerinin transfüzyonu ile sınırlı kalmıştır.

Mitokondriden zengin dokularda (karaciğer, iskelet kası, böbrek) sitrat, hızlıca bikarbonata metabolize olmaktadır. Rutin kan transfüzyonlarındaki infüzyonu normal karaciğer fonksiyonlarına sahip hastada belirgin komplikasyona neden olmadan tolere edilebilmektedir. Aferez trombosit bağışçıları da yüksek dozda sitrat almalarına rağmen sağlıklı oldukları için hafif düzeyde bulgu ile karşılaşmakta, işlem süresinin kısa olmasından dolayı tablo ilerlememektedir. Ancak periferik kök hücre bağışçıları ünite başına daha düşük dozlarda sitrat infüzyonu gerçekleşmesine rağmen işlem uzun zaman aldığından sitrat toksisitesi daha ağır bulgularla seyretmektedir (8,9). Kök hücre bağıışı, iki güne bölünerek gerçekleştirildiğinde ise komplikasyonlar azalmaktadır (10).

Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya paratiroid bezi disfonksiyonu varlığında plazma veya plazma içeren kan bileşeni masif oranda transfüze edildiğinde sitrat toksisitesi yönünden risk artmaktadır (1,11).

Sitrat toksisitesi tanısı hipokalsemi belirti ve bulguları ile konulur. Klinik tanı hastada iCa düzeylerinin ölçülmesi ile doğrulanır. Hipokalsemi, periferik/perioral parestezi (Chvostek ve Trousseau bulguları), kas spazmları, kramplar, bulantı, kusma, kardiyak aritmiler, bradikardi, hipotansiyon, ağır tablolarda ise tetani ile seyrederek. Elektrokardiogramda (EKG) QT intervalinde uzama saptanır ancak Ca tedavisini yönlendirilmede EKG bulgularına güvenilmemelidir (1,12-13). Ca düzeylerinin daha da düşmesi halinde koagülopati meydana gelir. Ancak kardiyak bulgular nedeniyle müdahale edildiği için hastada Ca düzeyleri koagülopati oluşturacak kadar azalmaz (14).

Aferez süresince hipokalsemiye bağlı geçici parestezi ile sık karşılaşmaktadır. Cihazın işleme hazırlanması (priming) esnasında sitrat kullanılmış ise parestezi tipik olarak aferez başındadır. Nörolojik hasara bağlı veya kemoterapi (vincristine) sonrası gelişen nöropatisi olan hastalarda periferik paretezilerin maskelenebileceği hususunda tetikte olunmalıdır (1,15).

Transfüzyon/aferez esnasında gözlenen hafif sitrat toksisitesi bulguları transfüzyon/reinfüzyon hızının yavaşlatılması ile kontrol edilebilirken, beraberinde oral Ca (süt, yoğurt, sporcu içeceği vb.) desteği, bacaklara masaj yapılması, hastanın ısıtılması faydalı olabilmektedir (16,17). Hızın azaltılmadığı veya azaltılmasına rağmen bulguların düzelmediği hipokalsemi tablolarında Ca desteği endikasyonu doğar (1,18). Geçmişte hastaya verilecek kalsiyum miktarı, transfüzyonu tamamlanan kan bileşeni miktarına göre hesaplanmaktaydı (15). Günümüzdeki yaklaşım ise, hastaya yapılan Ca desteğinin serum iCa seviyesi ile yakından takip edilmesi gerektiği yönündedir (1,19).

Aferez esnasında hastaya Ca replasmanı, bulgular belirlediğinde tedavi edici olarak uygulanırken, hastada sitrat etkilerini kötüleştirebilecek klinik tablo varlığında veya işlem süresi uzayan büyük hacimli lökoferezde profilaktik olarak yapılmaktadır. Ca infüzyonunun kendisi de ventriküler aritmi ve kardiyak arrest oluşumuna neden olabilir. Bu sebeple aferez esnasında gelişen sitrat toksisitesine intravenöz Ca replasmanı sadece deneyimli aferez personeli tarafından yapılmalıdır. Torba içinde pıhtı oluşumuna sebep olacağından hiçbir koşulda kalsiyum doğrudan transfüzyonu yapılan kan bileşeni içine eklenmemelidir.

Aferez esnasında beliren sitrat toksisitesi reinfüze edilen kan veya kolloid solüsyonundaki sitrat konsantrasyonuna, infüzyon hızına, hastanın toplam kan hacmine, sitrat transfüzyonu yapılan toplam zamana bağlıdır. Sitrat infüzyonu için güvenli transfüzyon hızını tanımlamak

güçtür. Ancak trombosit aferezi esnasında dakikada 1 ml/kg'a kadar verilen sitrat iyi tolere edilmektedir. Periferik kök hücre aferezinde ve yüksek hacimli lökoferezde sitrat toksisitesini kontrol etmek amacıyla, infüzyonu yapılan her 1.0 ml Asit-Sitrat-Dekstroz-A için 0,5-0,6 mg kalsiyum iyonu replasmanı önerilmektedir. Aşırı dozdan kaçınmak için kalsiyum solüsyonları kullanılmalı, mevcut Ca preparatına göre standart prosedür belirlenmelidir (mg, mEq, mmol, amp) (19). Rutinde intravenöz Ca desteği için kalsiyum glukonat kullanılmaktadır. Periferik venöz uygulamalarda kalsiyum klorid, damar dışına çıktığında doku nekrozuna yol açabileceği için, kullanımı yalnızca acil durumlar ile sınırlandırılmalıdır (19). Kateterde tromboz oluşumunu önlemek amacıyla kalsiyum infüzyonu, aferez işleminde tam kan akışı ile eşleştirilmeli, tam kan akışında kesinti olduğunda kalsiyum uygulaması da durdurulmalıdır.

9.3. ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI

Soğuk ortamda, konsantr içindeki eritrosit membranlarında sodyum-potasyum-adenozin trifosfat (NaK-ATPaz) pompası inhibe olmakta, hücre dışı potasyum depolama süresince artmaktadır. Hücre dışı potasyum, sitrat-fosfat-dekstroz-adenin-1 (CPDA-1) ile saklanan eritrositlerde, ilk üç hafta yaklaşık 1 mEq/gün artmaktadır. Katkı solüsyonunda saklanan eritrositler için potasyum düzeyleri yedinci günde (17 mmol/L) ilk güne (1,6 mmol/L) oranla belirgin olarak artarken, kırk ikinci güne gelindiğinde artış en üst seviyelere ulaşmaktadır. Uzun süre depolanmış eritrosit konsantrleri, masif transfüzyonda kullanıldıklarında hiperkalemi oluşturmakta, oluşan hiperkalemi sağlıklı bireylerde kolaylıkla elimine edilirken bazı hastalarda ölümle sonuçlanabilen belirgin kardiak komplikasyonlara yol açmaktadır (1,16).

Hiperkalemi Tanısı

Serum K düzeyi ölçümü

EKG değişiklikleri

T dalgalarında sivrileşme

PR intervalinde uzama

Ventriküler aritmi

Asidoz varlığı hiperkalemiye katkı sağlarken, potasyum düzeyinin 4 mmol/L üzerine çıktığı ağır yaralı hastalarda transfüzyona bağlı hiperkalemi riski daha da artmaktadır. Yenidoğanlar ve böbrek yetmezliği bulunan hastalar da hiperkalemi komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Hiperkalemi tanısı serum potasyum düzeyleri ölçülerek ve EKG'de sivri T dalgaları, PR intervalinde uzama, ventriküler aritmi gibi değişikliklerin gözlenmesi ile konur. Yenidoğan transfüzyonlarında öncelikle depoda daha kısa süre (<7 gün) beklemiş eritrosit konsantrleri tercih edilmeli, depoda daha uzun süre beklemiş eritrosit konsantrleri verilecekse yıkılarak potasyum içeren ekstrasellüler fraksiyonu uzaklaştırılmalıdır (16). Ancak yenidoğanlara küçük hacimli transfüzyonlarda (10-15 ml/kg), depoda daha uzun süre beklemiş eritrosit konsantrlerinin yavaş infüzyonu hiperkalemi açısından risk oluşturmaz.

Masif transfüzyon esnasında veya yüksek hacimli aferez işlemlerinde hastada hipokalemi de meydana gelebilmektedir. Antikoagülan olarak kullanılan sitrat, vücutta bikarbonata metabolize edilerek dolaşan kanı alkali hale getirmekte ve hipokalemi oluşturmaktadır. Klinik bulgular geliştiğinde hipokalemi potasyum infüzyonunu gerektirecek düzeyde olabilir. Katkı solüs-

yonlu eritrosit konsantrlerinde, katkı solüsyonu eklenmeden önce sitratlı plazma uzaklaştırıldığı için hipokalemi gelişimi azalmaktadır. Yüksek hacimde plazma transfüzyonunda hipokalemi görülmesi olasılığı eritrosit konsantrlerine kıyasla daha fazladır.

9.4. HİPOTERMİ

Yüksek hacimde soğuk (<10°C) kanın veya eritrosit konsantrasyonunun hızlı transfüzyonu takiben vücut ısısının 35°C altına düşmesi hipotermi olarak tanımlanmaktadır. Masif transfüzyonda meydana gelen hipotermi kardiak aritmiyi ve arresti indüklemektedir. Santral venöz yolların kullanıldığı tranfüzyonlarda, infüzyonu takiben kan henüz yeterince ısınmadan kalbe ulaştığı için küçük hacimler bile kardiyotoksik etki oluşturabilmektedir (1,16). Yaklaşık 10 dakikada 1 ünite kan bileşeni transfüzyonu hızında seyreden bir masif transfüzyonda, özefagusda sağ atrium arkasına yerleştirilen bir algılayıcı ısının 30°C'nin altına düştüğünü göstermiştir (1). Sinoatrial nodda ısının düşmesi ventriküler fibrilasyon ile sonuçlanır.

Transfüzyonların çoğunda kanın ısıtılmasına gerek yoktur. Hastada beliren üşüme hissi, örtülecek bir battaniye ile kolaylıkla düzeltilebilir. Eritrosit konsantrlerinin santral venöz yoldan soğuk olarak verilmesinden kaçınılmalıdır. Kanın ısıtılmasını gerektiren endikasyonlar hızlı transfüzyon (yetişkinlerde >50 ml/kg/saat, çocuklarda >15ml/kg/saat) ve infantlarda exchange transfüzyon ile sınırlıdır. Masif transfüzyon ihtiyacında kanın ısıtılması kimi zaman infüzyonu geciktirmekte, resüsitasyona sekte vurmaktadır. Soğuk agglütinineri bulunan hastaların tedavisinde kanın ısıtılması teorik anlamda geçerli iken, bu yaklaşımı destekleyici yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

Endikasyon varlığında kan, yetkin bir cihaz yardımıyla, hemoliz oluşturabilecek seviyenin altında ısıtılmalıdır. Isı ile hasarlanmış hücrelerin transfüzyonu yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve şoka sebep olabilir. Farklı amaçlarla üretilmiş bir cihaz kullanılarak kanın ısıtılması kabul edilemez. Yüksek sıcaklıklarda bakteriyel proliferasyon riski nedeniyle transfüzyondan vazgeçildiği zaman, ısıtılmış kan bileşeni, başka bir hasta için kullanılmamalıdır. Kan ısıtma cihazları çoğunlukla standart kan infüzyon setlerinden farklı setlerle, ortalama 150 ml/dk (maksimum 850 ml/dk) hızda çalışmaktadır (20). Kan bileşenini ısıtmanın klinik faydası ile ilgili henüz sınırlı veri olmasına karşın birçok travma ve acil müdahale merkezi kan ısıtma cihazlarını, özel durum gözetmeksizin rutin kullanmaktadır.

Kan ısıtma cihazı kullanımı infüzyonu yavaşlattığı için, bazı merkezlerde kan bileşeni sıcak salin solüsyonu ile karıştırılarak ısıtılmaktadır (1,21,22). Transfüzyonun hemen öncesinde gerçekleştirilen bu işlem, belirgin hemoliz oluşturmaz iken travmaya müdahale eden merkezde her zaman ısıtılmış salin solüsyonu bulundurmaya gerektirmektedir. Isıtılmış salin solüsyonlarının diğer hastalara doğrudan infüzyonu da önlenmelidir.

9.5. MİKROAGREGATLARA BAĞLI GELİŞEN REAKSİYONLAR

Mikroagregatlar 20 ila 120 mikron çapında olup yaşamlarını kaybetmiş trombosit, beyaz küre ve depo sürecinde oluşmuş fibrin artıklarından oluşmaktadır. Boyutlarından dolayı 170-260 mikron standart kan verme setleri ile uzaklaştırılmazlar. Masif transfüzyonu takiben respiratuar distress sendromu gelişen hastaların akciğerlerindeki *Periodik Asit-Schiff* (PAS) testi pozitif materyaller mikroagregatlar ile uyumludur.

Günümüzde, kardiyopulmoner baypas cihazların bağlantı yerlerinde kullanılan gelişmiş kan filtreleri ile 40 mikron ve daha büyük mikroagregatlar uzaklaştırılarak istenmeyen reaksiyonların önüne geçilmektedir. Lökosit azaltma filtrelerinin yaygın kullanımı ve bileşenlerin yıkanması da mikroagregat komplikasyonlarını azaltmaktadır.

9.6. DOLAŞIM YÜKLENMESİ

Transfüzyona bağlı dolaşım yüklenmesi (TACO) diye adlandırılan hipervolemi, hali hazırda artmış kan hacmine sahip hastaların (kardiyak yetmezlik, renal yetmezlik, kronik anemi) tedavisinde transfüzyonu takip eden bir durumdur. Kan hacmi sınırlı hastalar (infantlar, küçük çocuklar) da hacim küçültme işlemi yapılmadan transfüzyon planlandığında risk altındadırlar. TACO riski, hızlı transfüzyonda artmaktadır. Dolaşım yüklenmesi, santral venöz basıncı artarak, pulmoner vasküler yapıda konjesyona, akciğer kompliansının düşmesine neden olur. Dispne, taşikardi, akut hipertansiyon, uç noktada pulmoner ödem ve sağ/sol kalp yetmezliğine yol açar. Ayrıca takipne, kuru öksürük, göğüs veya boğazda sıkışma hissi, juguler venöz distansiyon ve pulmoner raller gözlenir. Dolaşım yüklenmesi laboratuvarında; PaO₂, atrial ve beyin natriüretik peptidler ile takip edilir. Beraberindeki diğer patolojiler nedeniyle TACO tanısı koymak zor olabilmektedir. TACO'nun kabul edilmiş klinik tanımı bulunmamakta ve bulguları diğer transfüzyon reaksiyonları (TRALI gibi) bulguları ile örtüşmektedir (1,16). Örtüşen bulgular varlığında kan basıncı, diüretik tedaviye yanıt, beyaz küre sayımı, oskültasyonda üçüncü kalp sesinin (S₃) duyulması ayırıcı tanıda başvurulabilecek hızlı yöntemlerdir (Tablo 1). Yüklenme bulguları belirtildiğinde transfüzyon durdurulmalı, gerektiğinde diürez yoluyla intravasküler hacmi azaltma tedavisi (örneğin 40 mg furosemid IV) düzenlenmelidir. Hastaya ters trendelenburg (ayaklar aşağıda) pozisyonu verilerek, ihtiyaç halinde oksijen desteği sağlanmalıdır. Yüklenmenin ağır olduğu vakalarda, anemi veya hipoksi varlığında bile flebotomi yapılmalıdır (1,16).

Aktif kanaması olmayan hastalara kan bileşeninin hızlı transfüzyonu bir fayda sağlamamakta aksine zarar vermektedir. Genel kural olarak infüzyon hızı 2-4 ml/kg/saat'i aşmamalı, dolaşım yüklenmesi yönünden riskli kabul edilen hastalarda hız daha da düşürülmelidir (~1 ml/kg/saat). Yenidoğanlarda kanın düşük hızda infüzyonu hematokriti artırmakta ve pulmoner arter basıncını etkilemeden kardiyak gereksinimi azaltmaktadır (1). Hızlı transfüzyonlar, düşük akciğer kompliansı ve artmış pulmoner rezistansa neden olmaktadır.

Transfüzyon öncesinde çeşitli nedenlerle hacim yüklenmesi meydana gelmiş hastalarda profilaktik furosemid eşliğinde yavaş transfüzyon gerçekleştirilebilir. Bir eritrosit konsantranesinin kan bankası dışında transfüzyon tamamlanana kadar ömrü 4 saat ile sınırlıdır. Yavaş transfüzyona ihtiyacı olan hastalarda bu sınır aşılabilecek bileşen daha küçük hacimlere ayrılmalıdır. Hacim yüklenmesi için alınabilecek başka bir önlem olmadığında eritrosit ve trombosit konsantraneleri, santrifüjle bir kısım plazması uzaklaştırılarak da kullanılabilir.

Tablo 1. TRALI ve TACO'nun Ayırıcı Tanısı

Özellik	TRALI	TACO
Vücut ısısı	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 antikorları	Bağışçılı lökosit antikorları mevcut (çoğunlukla)	Bağışçılı lökosit antikorları olabilir/olmayabilir, olması TACO vakasında bile TRALI'yi düşündürür.

9.7. NON-İMMÜN HEMOLİZ

Eritrositlerin hemolizi, bileşenin saklanması veya transfüzyonu esnasında, ısı değişikliği, izotonik olmayan sıvılarla temastan kaynaklanan fiziksel veya mekanik travma kaynaklı olabilmektedir. Bazı tablolar tek belirti, hemoglobüri ile seyretmektedir. Şüphelenildiğinde derhal transfüzyonun durdurulmalı, reaksiyonunun nedeni ve tedavisi için gereken araştırmalar yapılarak bileşen, kan merkezine geri gönderilmelidir. Ayırıcı tanıda hemolize neden olabilecek immünolojik nedenler dışlandığında, non-immün hemolitik reaksiyonun muhtemel sebeplerinin araştırılması gerekmektedir. İdrar çıkışı sağlamak için, intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalı, hiperkalemi gelişimi takip edilmelidir. Kan bileşenlerinin işlenmesi, depolanması ve transfüzyonu esnasındaki standartlara uyulması, non-immün hemolitik reaksiyon riskini düşürmektedir.

9.8. HİPOTANSİF REAKSİYONLAR

Anjiyotensin-converting enzim (ACE) inhibitörü alan hastalarda kullanılacak konsantrenin (özellikle trombosit) lökositlerinin hastabasında filtre edilmesi sonucu hipotansiyon görülebilmektedir. Transfüzyon esnasında kan, negatif yüklü lökosit filtrelerinden geçerken bradikinin üretilmektedir. Filtre yüzeyi, damar duvarında hasar sonrası ortaya çıkan ve intrinsek yolun aktiflenmesini sağlayan negatif yüklü subendotelyum gibi davranmaktadır. Faktör XII, negatif yüklü filtre yüzeyine temas edince aktive olmakta, temas faktörleri için doğal uyaran

kabul edilen bu etki ile oluşan faktör XIIa prekallikreini kallikreine çevirirken, kallikrein de bradikininini oluşturmak için yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni ayırmaktadır.

ACE inhibitörleri bradikininini yıkan kininaz-II enzimini inhibe ettiği için, ACE inhibitörü kullanan transfüzyon hastalarında bradikininin biyolojik aktivitesi uzamıştır. Kanın infüzyonu esnasında oluşan bradikininin, alıcıda inhibe olmuş yıkım mekanizması da eklenince uzamış etki ile hipotansif reaksiyonlara neden olmaktadır.

Depolama esnasında torbadaki bradikininin hızla yıkıldığı için depo öncesinde lökositleri azaltılan kan bileşenlerinin transfüzyonunda hipotansif reaksiyonlar daha seyrek görülmektedir. Negatif yüklü hastabaşı lökosit filtreleri yanısıra pozitif yüklü filtreler ile de hipotansif reaksiyonlar bildirilmiştir. Demek ki ACE inhibitörü alan hastalarda başka bir in vivo immünolojik mekanizma da bradikininin duyarlılığını artırarak hastaları, hipotansif reaksiyonlara yatkın hale getirmektedir.

ACE inhibitörü kullanan hastalarda hipotansif reaksiyonlar, depo öncesi lökositleri azaltılmış bileşenler kullanarak veya ACE inhibitörü tedavisine geçici süre ara verilerek önlenmektedir.

9.9. LÖKOSİTİ AZALTIKMIŞ KAN BİLEŞENLERİNE KARŞI OKÜLER REAKSİYONLAR (KIRMIZI GÖZ SENDROMU)

Depo öncesi lökosit azaltılmak için kullanılan özel bir sistemde eritrosit konsantrelerinin transfüzyonundan sonra bilateral konjunktival eritem meydana geldiği gözlenmiştir. Lökosit filtresi membranında kullanılan sellüloz asetatı bağı allerjik reaksiyon olduğu değerlendirilen özel sistemin kullanımı kesildiğinde tablo diğer filtrelerle tekrarlamamaktadır. Transfüzyonu takiben 24 saat içinde oluşan konjunktival eritem ortalama 5 günde kendiliğinden düzelmektedir (1).

9.10. PLASTİK YUMUŞATICI TOKSİSİTESİ

Plastik yumuşatıcılar, sert yapıdaki polyvinyl chloride plastiği şekillendirilebilir hale getiren kimyasallardır. Kan torbaları için kullanılan geleneksel plastik yumuşatıcı dietil-heksil-fitelat (DEHP), zamanla torbadan kan bileşeni içine süzülür. Kan bileşeninin ışınlanması da DEHP'nin bileşen içerisine salınımını artırır. DEHP içeren kanın infüzyonu en çok yağ dokusunda olmak üzere çeşitli dokularda birikim ile sonuçlanır. Transfüzyon alan bazı hastalarda anti-plasticiser IgE üretimi tanımlanmıştır. DEHP'nin pediatrik erkek hastalarda anti-androjenik etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (1).

9.11. ÖZEL TRANSFÜZYON UYGULAMALARINDA REAKSİYONLAR

9.11.1. Granülosit transfüzyon reaksiyonları

Bağışçıya steroid ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) uygulanarak toplanan granülositlerden elde edilen konsantrelerin transfüzyonları nötropenik hastalarda hala tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Granülosit transfüzyonları sonrası en sık FNHTR ile karşılaşılmaktadır. Ağır reaksiyon varlığında tabloya, pulmoner komplikasyonlar (TRALI, dispne, hipoksi ve pulmoner infiltratlar), hipotansiyon ve hatta kardiyovasküler kollaps eşlik etmektedir. Ayrıca her granülosit transfüzyonu lökosit alloimmünizasyonu ve sitomegalovirüs enfeksiyonu açısından risk taşımaktadır.

Eş zamanlı amfoterisin B ve granülosit uygulamasının, henüz doğrulanmamasına karşın, ağır pulmoner reaksiyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Tedbirli davranarak amfoterisin B uygulamaları ile granülosit konsantrisi transfüzyonuna en az 6 saat ara verilmesi önerilmektedir. Febril, pulmoner ve allerjik reaksiyonların sık görülmesi, ağır seyretmesi nedeniyle granülosit transfüzyonu yapılacak hastalara öncesinde asetaminofen ve difenhidramin uygulanmaktadır. Ağır reaksiyonlar gelişen ve granülosit konsantrisini başka türlü tolere edemeyecek hastalarda, hayati enfeksiyonlarla mücadeleyi aksatan immünsüpresif etkisine rağmen hidrokortizon premedikasyona eklenilmektedir. Granülosit konsantrileri transfüzyonu yavaş gerçekleştirilmelidir (1).

9.11.2. Otolog transfüzyon reaksiyonları

Tamamen uyumlu bileşen transfüzyonuna rağmen otolog transfüzyonlarda da reaksiyonlar gözlemlenmektedir. Allojenik bileşenlerin transfüzyonuna kıyasla az da olsa FNHTR ve allerjik reaksiyonlar ile karşılaşmaktadır. Otolog transfüzyonlarda meydana gelen reaksiyonların nedeni tam olarak netleştirilememiştir, ancak reaksiyonların birçoğunda mekanizma allojenik transfüzyondaki ile aynıdır. Bileşen içindeki lökosit ve trombositler tarafından salınarak, torbada biriken histamin ve inflamatuvar mediatörler, transfüzyon esnasında pirojenik maddelerin infüzyonuna neden olur. Otolog lökositler de allojenik lökositler gibi endojen pirojen olabilir.

Kontaminasyon varlığında, otolog bileşenlerin transfüzyonunu takiben de febril ve septik komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Otolog transfüzyonda, bağışçının sağlıklı olması bakteriyemi riskini artırabilmekte, allojenik transfüzyondaki gibi hacim yüklenmesi ve hipervolemik reaksiyonlar ile karşılaşılabilir.

9.12. TRANSFÜZYONA BAĞLI DEMİR YÜKLENMESİ

Konjenital veya kazanılmış anemisi olan hastalarda düzenli eritrosit konsantrisi transfüzyonlarına bağlı dokularda demir birikimi kaçınılmaz bir durumdur. Başlangıçta karaciğer ve monosit-makrofaj (retiküloendotelyal) sisteminde birikmekte olan demir, bu dokular doygunluğa ulaştığında endokrin bezler ve kalp gibi diğer organlarda da birikmeye başlar. Vücudun biriken aşırı demiri uzaklaştırmak için etkin bir mekanizması bulunmamaktadır. Tedavi edilmediği takdirde siroz, kalp hastalıkları, diyabet ve diğer bozukluklar meydana gelirken, ölüm çoğunlukla kalp yetmezliğinden gerçekleşir.

Kronik eritrosit konsantrisi alan hastalarda serum ferritin düzeyi düzenli takip edilmeli ve demir bağlayıcı tedavi ile birikim kontrol altında tutulmalıdır. Transfüzyon sıklığını azaltmak amacıyla hipersplenizm gelişmiş hastalarda splenektomi faydalı olabilmektedir.

9.13. HAVA EMBOLİSİ

Bu yan etki rutin transfüzyonlarda nadir olarak görülmektedir, ancak intraoperatif eritrosit geri kazanımı ile ilişkili olarak veya otomatik cihazlar kullanıldığında ya da masif transfüzyonlar esnasında hızlı infüzyon cihazlarının kullanımı vasıtasıyla ortaya çıkabilmektedir. Dönüş hattında oluşabilecek havanın takip edilmesi ve infüzyonun engellenmesi en etkin önleyici tedbirdir.

KAYNAKLAR

1. Simon T, Snyder E. Rossi's Principles of Transfusion Medicine. 4th ed. Blackwell Publishing, 2009. Chapter 53, Febrile, Allergic, Nonimmune Transfusion Reactions; p.826-43.
2. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, MacLeod JB, Hillyer CD. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1760-8.
3. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, Cocanour CS, Balldin BC, McKinley BA. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*. 2007 Jan;62(1):112-9.
4. Zehtabchi S, Nishijima DK. Impact of transfusion of fresh-frozen plasma and packed red blood cells in a 1:1 ratio on survival of emergency department patients with severe trauma. *Acad Emerg Med*. 2009 May;16(5):371-8.
5. Godier A, Ozier Y, Susen S; [1/1 plasma to red blood cell ratio: an evidence-based practice?]. [Article in French] Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 May;30(5):421-8.
6. Ickx B, Walker S, Farman JV. Ionized calcium levels during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*. 1987 Nov;4(6):421-7.
7. Uhl L, Maillet S, King S, Kruskall MS. Unexpected citrate toxicity and severe hypocalcemia during apheresis. *Transfusion*. 1997 Oct;37(10):1063-5.
8. Pulsipher MA, Chitphakdithai P, Miller JP, Logan BR, King RJ, Rizzo JD, Leitman SF, Anderlini P, Haagensohn MD, Kurian S, Klein JP, Horowitz MM, Confer DL. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program.
9. Scott D, Rowley, Donaldson G, Lilleby K, William I, Bensinger, Appelbaum FR. Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2001 May; vo. 97 no.9 2541-8.
10. Bolan CD, Carter CS, Wesley RA, Yau YY, Barrett AJ, Childs RW, Read EJ, Leitman SF. Prospective evaluation of cell kinetics, yields and donor experiences during a single large-volume apheresis versus two smaller volume consecutive day collections of allogeneic peripheral blood stem cells. *British Journal of Haematology*. 2003 March; Volume 120, Issue 5, pages 801-7.
11. Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, Zauner C, Ratheiser K, Kranz A. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Akutdialyse Klinik für Innere Medizin III, Universitätskliniken Allgemeines Krankenhaus Wien, Österreich. Wiener Klinische Wochenschrift*. 1997; 109(4):123-127.
12. Ladenson JH, Miller WV, Sherman LA. Relationship of physical symptoms, ECG, free calcium, and other blood chemistries in reinfusion with citrated blood. *Transfusion*. 1978 Nov-Dec;18(6):670-9.
13. De Silvestro G, Bagatella P, Vicarioto M, Tison T, Marson P. The Italian SIdEM registry for apheresis: an overview of the 2005 statistics. *The International Journal of Artificial Organs*. 2008, 31(4):354-362.

14. Robert Leo Sheridan, Laurel Cook Lhowe The Trauma Handbook of the Massachusetts General Hospital signs and symptoms of citrate toxicity. pg144.
15. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy 2002 Jan; Volume 249; Issue 1, pp 9-17.
16. Kishimoto M. Treatment for the decline of ionized calcium levels during peripheral blood progenitor cell harvesting. Transfusion. 2002 Oct; Volume 42 Issue 10, pages 1340–7
17. Marlow SD. Managing Apheresis Complications During the Hematopoietic Stem Cell Collection. Methods in Molecular Biology. Volume 904; 2012, pp 93-6.
18. Sazama K. Practice Parameter for the Recognition, Management, and Prevention of Adverse Consequences of Blood Transfusion. Archives of pathology and laboratory medicine. 2000 January; Volume 124 Issue 1
19. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. Am J Health-Syst Pharm. 2005 Aug, Vol 62.
20. Pacini D, Kruskall MS. A comparative study of blood warmer performance. Uhl L. Anesthesiology. 1992 Nov;77(5):1022-8.
21. Iserson KV, Huestis DW. Blood warming: current applications and techniques. Transfusion. 1991 Jul-Aug;31(6):558-71.
22. Shuttaya B, Polpun B. Thai Journal of Anesthesiology. 2004 Oct- Dec; Vol 30; No 4 pg 140-5.

BÖLÜM 10

MASİF TRANSFÜZYON POLİTİKASI

Hazırlayan

Prof. Dr. Gülsüm ÖZET

Ankara Şehir Hastanesi

Hematoloji Kliniği

10. MASİF TRANSFÜZYON POLİTİKASI

10.1. GİRİŞ

Kontrol edilemeyen ve masif kanama cerrahi ve anestezi alanında hala en önemli sorunlardan biridir. 18 – 45 yaş arasında en önemli ölüm nedeni travma ve buna bağlı kanamalardır. Etkin kanama kontrolü ile bu ölümlerin %15 -20' si engellenebilir.

Masif kanama; 24 saat içinde total kan hacmine (TKH) eşit miktarda kan transfüzyonu yapılacak miktarda kanama,24 saat içinde 10 üniteden fazla eritrosit konsantrisi (EK) verilmesi olarak tanımlanırdı. Ancak masif kanama kararının daha erken verilmesi ve buna uygun transfüzyon politikası belirlemek gerekir. Nitekim Avusturya-- 6-24 saatte 10 ve üzeri EK, Kanada 6 saatte total kan hacmi, İsviçre 12 saatte total kan hacmi, Amerika ilk 6 saatte 5 EK üzeri transfüzyon yapılmasını masif kanama olarak tanımlamaktadır (1).

Kanama Şiddeti: Öncelikle kanama şiddeti tespit edilmelidir. Normal bir yetişkin toplam kan hacminin % 30 una kadar olan kaybı tolere edebilir. Ancak % 40 kayıpta şok, %50 kayıpta laktik asidoz ve ölüm gelişir.

Vital Bulgular: Erişkinde 2000ml izotonik solüsyon, çocukta 20ml/kg Ringer Laktat hızla infüze edildiğinde eğer vital bulgularda düzelme çok az veya hiç yoksa kan kaybının TKH'nin % 40'ından fazla olduğu düşünülmelidir (2).

Hematokrit: Sadece Hct takibi yaparak kanama şiddeti hakkında karar verilemez. Ekstra-vasküler sıvının damar içine çekilmesi zaman alır ve ancak saatler sonra Hct düşer. Ayrıca sıvı replasmanı, EK verilmesi de yanıtıcı sonuçlara yol açar.

Serum Laktat Düzeyi ve Baz Açığı: Anaerobik glikoliz sonrası ortaya çıkan laktat oksijen debisi, doku hipoperfüzyonu ve hemorajik şokun ağırlığının dolaylı göstergesidir. Benzer şekilde kan gazları analizi ile tespit ettiğimiz baz açığı da hipoperfüzyona bağlı doku asidozunun dolaylı göstergesidir [Hafif (-3 ile -5 mEq/l) , orta (-6 ile -9 mEq/l) ve ağır (>-10 mEq/l)]. İlk 24 saatteki transfüzyon ihtiyacı, organ yetmezliği ve ölümle ilişkili bulunmuştur. Metabolik sonuçların vital bulgulara eklenmesi ile kanamanın şiddeti daha iyi anlaşılabilir.

Koagülasyonun İzlenmesi Sadece aPTT ve INR yeterli değildir. Fibrinojen ve trombosit sayımı da izlenmelidir. Ancak bu tetkiklerin geç sonuçlanması, hasta hipotermik iken bu sonuçların 37 derecede çalışılması ve fibrinoliz fazını göstermemesi nedeni ile yeterli değildir. Viskoelastik testler ile de izlenmesi uygundur (3).

Rehberler kanamada kristaloid veya kolloid ile birlikte EK verilmesini, TDP ve trombositlerin ise total kan hacmi değişimi sonrası ya da koagülasyon ve trombosit sayısının takibi veya mikrovasküler kanamada verilmesini öneriyordu. Ancak prospektif randomize çalışmalar sonucu olmasa da gözlemler ve retrospektif çalışmalar daha agresif transfüzyonun (erken dönemde TDP ve Trombosit) mortaliteyi azalttığını belirtmektedir (4).

Sıvı Replasmanı: Geleneksel olarak kanamada sıvı yüklenerek dolaşan hacim yerine konmaya çalışılırdı. Ancak bu yaklaşımın yara çevresinde hidrostatik basıncı arttırdığı, oluşan pıhtıyı uzaklaştırdığı ve zaten hipotermik hastada daha da ısı kaybına yol açtığı ve koagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna yol açarak kanamayı arttırdığı gözlenmiştir. Erken ve hızlı sıvı yüklenmesi ile abdominal kompartman sendromunun arttığı gösterilmiştir.

Alman Travma Veri Tabanı (17200 hasta) incelendiğinde 2000 ml üzeri sıvı alanda %40, 3000 ml üzerinde sıvı alanlarda %50 ve 4000ml üzerinde sıvı alanlarda % 70 koagülopati izlenmiştir (5).

Yine travma cerrahları kristaloid/ EK oranı 1.5 üzerine çıktığında çoklu organ yetmezliğini iki kat, ARDS'nin üç kat, abdominal kompartman sendromunun dört kat arttığını belirtmişlerdir.

Kanama riskini azaltmak için **hipotansif resüsitasyon** yani sistolik kan basıncı 80 – 100 mmHg olacak şekilde sıvı replasmanı önerilmektedir (Kanıt: 1C). Ancak beyin ve spinal yaralanmalarda kontrendikedir. Yine yaşlılarda ve kronik hipertansiflerde sakıncalıdır (6).

Kristaloidler ilk tedavide önerilmektedir (Kanıt: 1B). Hipertonik solüsyonlar da kullanılabilir (Kanıt: 2B).

Hipotermi: Hipotermi, asidoz ve koagülopati masif kanamada ölüm üçgenini oluşturmaktadır. Hipotermi trombositlerin ve koagülasyon faktörlerinin fonksiyonunu bozarak kanamayı artırır. Zaten hipotermik olan hastalarda verilen solüsyon ve kan bileşenleri hipotermiyi arttırmaktadır. Bu nedenle tüm solüsyon ve kan bileşenleri kontrollü ısıtıcılarla verilmelidir (2).

Eritrositler: Birinci Dünya savaşında tam kan, serum fizyolojik ve kolloid kullanılmıştır. İkinci Dünya savaşında albümin ve liyofilize plazma kullanılmış ve hatta erken dönemde eritrositin gerekmediği kanısı doğmuş ancak bu yanlıştan erken dönülmüştür. Vietnam savaşında ise kristaloid kullanımı popüler olmuş ve bu yanlış neredeyse 40 yıl sürmüştür.

Eritrosit konsantrisi O₂ taşıma kapasitesini arttırmak için kullanılır ve Hb'i 7-9 g/dl arasında tutacak şekilde transfüzyon yapılmalıdır (Kanıt: 1C).

Eritrositler trombositlerin aktivasyonu ve trombin oluşumunda rol alır. Bu etki yüzeyde bulunan ve FIX'u aktive eden elastaza bağlı olabilir. Ayrıca eritrositler, aksiyel akımla trombositlerin marjinasyonuna neden olan reolojik etki sayesinde hemostaza katkıda bulunur. Bazı çalışmalarda ise in vivo ve in vitro (VET ile) Hct düşüklüğünün koagülasyon üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Transfüzyon için eşik Hb değeri 7 ve 10 gr/dl olan hastalar karşılaştırıldığında kısıtlı kan kullanımı daha güvenli bulunmuştur. Pek çok çalışmada EK transfüzyonunun enfeksiyon, mortalite, akciğer hasarı ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Standart koşullarda kan grubu, antikor tarama ve çapraz karşılaştırma sonrası kan hazırlanırken acil koşullarda buna zaman yoktur. ORh-Negatif EK en uygun seçenektir. Ancak stok sıkıntısı yaşanacağı için erkeklere ve doğurgan olmayan kadınlara ORh-Pozitif EK verilebilir. Doğurganlık çağındaki kadınlara da yeterli Rh-Negatif EK veya trombosit yoksa Rh-Pozitif olanlar kullanılabilir. Böyle bir durumda 72 saat içinde anti D immünglobülini yapılmalıdır.

Kan çok acil gerektiği için bu bileşenler acil veya ameliyathaneye yakın dolaplarda saklanmalıdır.

Hastanın kan grubu belirlenince hemen grup spesifik kan bileşeni verilmelidir. Masif kanamada dolaşımda çok az antikor bulunacağı için grup spesifik kan antikor tarama ve çapraz karşılaştırma yapılmadan verilebilir.

Taze Donmuş Plazma (TDP): TDP masif kanamada erken dönemde kullanılmalıdır (**Kanıt: 1B**) Kan grubu bilinmeyen hastalar için AB grubu kullanılmalıdır (Rh uygunluğu aranmaz).

10 – 15 ml/kg dozda başlanır ve daha sonraki dozları koagülasyonun takibine ve verilen kan bileşenlerine göre değişir. Son yıllarda en çok tartışılan konulardan biri TDP/EK oranıdır.

Eski rehberlerde PT ve aPTT normalin 1,5 kat üzerine çıkarsa veya 10 EK'dan sonra TDP önerilirdi. Ancak hemostaz testlerinin geç ve yanlış sonuç vermesi ve erken dönemde TDP verilmesinin mortaliteyi azalttığı (özellikle Irak savaşı sonrası ortaya çıkan) iddiası tartışmaları başlatmıştır ve pek çok merkezde erken TDP transfüzyonu uygulanmaya başlanmıştır (7,8).

Johanssen ve ark. abdominal aort rüptürü gerçekleşen hastaları iki gruba ayırmışlardır. Çalışma grubundaki hastalara 5 EK takiben 2 havuzlanmış trombosit konsantresi ve 5 TDP transfüzyonu uygulamışlardır. Kontrol grubuna ise 2 kan hacmi değişimini takiben trombosit 50 000/μL altına düşünce ve/veya INR>1.5 olursa trombosit ve TDP transfüzyonu yapılmıştır. Sonuçta yaşam oranları karşılaştırıldığında çalışma grubunda %66 bulunan oran kontrol grubunda %44'dür (9).

Ayrıca masif kanamada koagülopati, endotel hasarı ve glikokaliks yıkımı ile ilişkilidir. TDP'nin hayvan modellerinde endotel ve glikokaliks koruyucu özelliği ile geçirgenliği azalttığı gösterilmiştir. Buna göre, erken dönemde yüksek oranda TDP verilmesi endoteli koruyarak kapiller kaçıışı ve buna bağlı organ hasarını azaltabilir. Erken dönemde gelişen koagülopatiden korunmak için TDP hemostaz test sonuçları beklenmeden verilmelidir (10).

Holcomb ve arkadaşları plazma ve trombositin eritrosite oranını arttırdıklarında travmalı hastalarda ölüm oranını azalttıklarını belirtmişlerdir (11,12).

Cotton ve ark. masif transfüzyon protokolüne başladıktan sonra 30 günlük mortalitede azalmanın %86'dan % 45'e ve 24 saatlik EK kullanımındaki azalmanın ise 19.5 üniteden 13.7 üniteye düştüğünü göstermişlerdir (13,14).

Borgman ve ark. kan basıncı, hemoglobin, abdominal sıvı, uzun kemik ve pelvis kırığı, taşikardi, baz açığı ve cinsiyetten oluşan TASH (trauma-associated severe haemorrhage) skoru oluşturmuşlar ve 15 üzerinde ise yüksek TDP/EK oranının yararlı olduğunu, ancak 15 altında ise yan etkilerin arttığını göstermişlerdir (15).

TDP transfüzyonu enfeksiyon, alerjik reaksiyon, TRALI gibi komplikasyon riskleri taşımaktadır. Kanıta dayalı rehber oluşturma amacı ile gerçekleştirilen panel de TDP'nin masif kanamada kullanılması gerektiği vurgulanmış ancak oranı ile ilgili yorum yapılmamıştır (16).

Kalsiyum: Masif transfüzyon sırasında iyonize Ca düzeyi takip edilmelidir (Kanıt: 1C). Eğer iyonize Ca düzeyi düşük veya EKG bulgusu varsa kalsiyum klorid verilmelidir. Hipokalsemi, kolloide bağlı hemodilüsyona veya masif transfüzyon ile gelişen sitrat intoksikasyonuna bağlı olabilir. Özellikle hipoperfüzyon, hipotermi ve karaciğer yetmezliğinde ortaya çıkar.

Trombosit Konsantresi: Trombositler hemostazın sağlanmasında önemli rol alırlar. Holcomb ve arkadaşları hem Trombosit/ EK oranı hem de TDP/EK oranı yüksek transfüzyon yapılanlarda yaşam oranını daha yüksek bulmuşlardır (11,12).

Trombosit sayısı 50 bin/μL altına düşürülmemelidir (multiple travma ve beyin travmasında 100 bin/μL). Hatta son rehberler eşik değeri 75 bin/μL olarak önermektedir.

Antiplatelet ajan alanlarda trombosit sayımına bakılmaksızın trombosit konsantresi verilmelidir.

Kriyopresipitat ve Fibrinojen: Fibrin oluşumu koagülasyonun en önemli basamağıdır. Masif kanama ile ilişkili koagülopatinin önemli bir komponenti hipofibrinojenemidir. Masif kanamada ilk tükenen faktör fibrinojendir. Postpartum kanamada fibrinojen düzeyi kanama şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Fibrinojen düzeyi 1.5 – 2 g/l altında ise veya viskoelastik testler ile fonksiyonel fibrinojen eksikliği tespit edilirse fibrinojen konsantresi veya kriyopresipitat önerilir (Kanıt: 1C). Başlangıçta 3-4 gr fibrinojen konsantresi veya 50mg/kg kriyopresipitat (70 kg'lık yetişkinde 15-20 ünite) önerilir.

Masif kanamada fibrinojen kullanımında takibi TEG ile yapmak uygundur ve 7 mm' lik pıhtı yaklaşık 2 g/L'ye eşdeğerdir (17). Fibrinojen ve kriyopresipitat kullanımının post travmatik tromboz riskini arttıracakı düşünülmüş ancak çalışmalarda artmış risk gösterilememiştir (18).

Taze Tam Kan: Kan bileşenlerinin kullanıma girmesiyle tam kanın sivil toplumda kullanımı neredeyse terkedilmiştir. Ancak savaş ortamlarında kan bileşenlerinin özellikle trombosit konsantresinin bulunmadığı durumlarda tam kan kullanılmaktadır. Irak ve Afganistan'da 2004-2007 yılları arasında hemorajik şokta tam kan kullanılmış ve 30 günlük mortalitenin azaldığı belirtilmiştir (19).

10.2. MASİF TRANSFÜZYON PROTOKOLLERİ VE ORANLAR

Retrospektif gözlemsel çalışmaları değerlendiren ve yeni yayınlanan bir metaanalizde yüksek TDP/EK ve Trombosit/EK oranlarının yaşam üzerine olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir (3). Cotton ve ark. 10 EK, 4 TDP ve 2 aferez trombosit konsantresi ile başladıkları Masif Transfüzyon Protokolünün sonuçlarını eski hastaların sonuçları ile karşılaştırdıklarında bu hastalara operasyon sırasında daha fazla kan bileşeni verildiğini ancak 30 günlük mortalitenin düşük olduğunu bulmuşlardır(14). Ayrıca bu grupta pnömoni, pulmoner yetmezlik ve abdominal kompartman sendromunun daha az izlendiğini tespit etmişlerdir. Yine bu grupta sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği de daha az izlenmiştir. Ayrıca operasyon sırasında bu protokol uygulanan hastalarda ilk 24 saatte transfüzyon ihtiyacı daha az olmuştur ki bu da uygulanan masif transfüzyon protokolünün hemostazı düzelttiğini desteklemektedir (13,14). Johansson ve ark. 5 EK, 5 önceden eritilmiş TDP ve 2 havuzlanmış trombosit konsantresi uygulanan grupta 30 günlük mortaliteyi düşük bulmuşlardır (9). TDP ve trombosit konsantresini erken dönemde vermenin yararı kabul görmüştür ancak bunların oranları hala tartışmalıdır. Bu konuda kontrollü prospektif PROMMTT çalışması daha iyi bilgi verecektir (20).

10.3. FARMAKOLOJİK AJANLAR

Kan bileşenlerine bağlı yan etkiler nedeni ile kanamayı durdurmak ve transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yeni arayışlar sürmektedir. Bu amaçla çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

Antifibrinolitikler: Antifibrinolitik kullanılarak perioperatif kanamanın azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (21). Kanayan hastalarda antifibrinolitikler düşünülmelidir (**Kanıt: 2C**). Fibrinoliz takip edilmeli ve hiperfibrinoliz tespit edilirse antifibrinolitik verilmelidir (**Kanıt: 1B**). Hiperfibrinoliz takibinin TEG ile yapılması önerilmektedir.

CRASH2 çalışmasında (20211 erişkin travma hastasını içeren kontrollü randomize çalışmada) traneksamik asit plasebo ile karşılaştırılmış ve antifibrinolitik alan grupta mortalitenin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (22). Bu çalışmada traneksamik asit 1gr 10 dakikada ve daha

sonra 1 gr 8 saatte olacak şekilde infüze edilmiştir.

Rekombinan Faktör VIIa: Künt travmada kanama kontrolü ve kan bileşenlerinin kullanılmasına rağmen kanama durdurulamazsa Rekombinan Faktör VIIa önerilir (**Kanıt: 2C**). Birinci basamak tedavi olarak kullanılmaz. Ancak cerrahi girişim, kan bileşenleri, antifibrinolitiklerin kullanımı, asidoz, hipotermi ve hipokalseminin düzeltilmesine rağmen kanama durdurulamazsa kullanılabilir. Rekombinan Faktör VIIa, kişinin koagülasyon sistemini kullanarak etkili olur. Bu nedenle: Hct %24 , trombosit 50000/µl, Fibrinojen 1.5 – 2g/l üzerinde ve pH, Ca, vücut ısısı normal olmalıdır.

KONTROL çalışmasında FVIIa kullanımının künt ve penetran yaralanmalarda kan bileşeni kullanımını azalttığı ancak mortaliteyi değiştirmedeği gösterilmiştir (23).

Rekombinan Faktör VIIa kullanımı arteriyel ve venöz tromboz riski oluşturur. Tromboz öyküsü, herediter trombofili, mekanik kapak, YDP/sepsis, orak hücreli anemili hastalarda , 65 yaş üzeri kişilerde ve pH 7.1'in altında ise kullanılmamalıdır.

Protrombin Kompleks Konsantresi: Vitamin K bağımlı oral antikoagülanların etkisini hızla geri döndürmek için önerilir (**Kanıt:1B**). Carvalho ve ark. masif kanamada Protrombin Kompleks Konsantresinin hemostazı sağlayabileceğini belirtmişlerdir (24).

Desmopressin: Masif kanamada rutin kullanımı önerilmez (**Kanıt: 2C**). Mikrovasküler kanama, üremi, kesilemeyen anti-ombosit ajan alanlarda kullanılabilir (**Kanıt: 2C**) (2).

Faktör XIII: Faktör XIII, trombositlerin GPIIb/IIIa reseptörlerine bağlanır ve fibrinde çapraz bağlar oluşturarak pıhtının stabilize olmasını sağlar. Operasyon sırasında açıklanamayan kanamalarda FXIII eksikliği izlenmiştir (25). Ancak FXIII' ün masif kanamada kullanılabilmesi için henüz çalışmalara ihtiyaç vardır.

10.4. SONUÇ

Masif kanamada rehberlerin aksine aşırı kristaloid kullanımından kaçınarak erken dönemde (hemostaz testlerinin sonuçları beklenmeden) TDP ve trombosit kullanılması önemlidir. Retrospektif çalışmaların analiz edildiği bir metaanalizde; erken dönemde agresif trombosit ve TDP verilen hastalarda mortalite oranı kısıtlı verilere göre daha az bulunmuştur (26). Bu veriler ışığında pek çok merkezde masif transfüzyon protokolleri oluşturulmuştur. Masif transfüzyon protokolü mutlaka multidisipliner yaklaşımla hazırlanmalı ve acil tıp, yoğun bakım, anestezi, kan bankası, hemşirelik, laboratuvarlar, hematoloji ve cerrahi bölümleri bu protokolda yer almalıdır.

Masif kanayan hastaların takibinde, tam kandaki pıhtı geriliminin viskoelastik ölçümü prensibi ile çalışan Viskoelastik Test (VET) kullanılması ve hemostatik resusitasyonun buna göre yapılması önerilmektedir .

Masif transfüzyonda: Hb 7g/dl , trombosit 75 000/µl, (SSS ve multiple travma için 100 000/µl) değerlerinin üzerinde, INR<1.7, laktat 2mmol/l, baz açığı <-3mmol/l'nin altında tutulmalıdır. Fibrinojen 1.5-2 g/l, vücut sıcaklığı>36 °C, pH>7.25, İyonize Ca >1.15nmol/l olmalıdır. En önemlisi mikrovasküler kanamanın durdurulmasıdır. Her ne kadar henüz prospektif çalışmalar yoksa da retrospektif veriler ile TDP ve trombosit konsantresinin erken ve agresif verilmesi kabul görmüştür ve 1-1-1 oranı kullanılmakla birlikte optimal TDP/EK ve trombosit/EK oranları hala belirlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Levi M, Fries D, Gombotz H. et al. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *VoxSang*. 2011 Aug;101(2):154-74.
2. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline. *Crit Care* 2010;14:R52
3. Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012 Jul 9;20: 47.
4. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009;66: 1616-24.
5. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38:298-304.
6. Young PP, Cotton BA, Goodnough LT. Massive transfusion protocols for patients with substantial hemorrhage. *Transfus Med Rev*. 2011 Oct;25(4):293-303.
7. Gonzalez E, Moore F, Holcomb J, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62: 112–119.
8. Sinha R, Roxby D. Transfusion practices in massive haemorrhage in pre-intensive and intensive care. *VoxSang*. 2011 Oct;101(3):230-6.
9. Johansson PI, Stensballe J: Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *VoxSang* 2009, 96: 111–118
10. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2012 Apr;39(2):73-84..
11. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62: 307–310
12. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:447–458.
13. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al: Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008, 64: 1177–1182.
14. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*. 2009;66: 41–48.
15. Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB et al. The effect of FFP: RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *VoxSang*. 2011 Jul;101(1):44-54.
16. Roback JD, Caldwell S, Carson J et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010 Jun;50(6):1227-39.
17. Rugeri L, Levrat A, David JS, et al: Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma

- ma patients by rotation thrombelastography. *J ThrombHaemost* 2007,5:289-295.
18. Weinkove R, Rangarajan S: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogaemic states. *Transfus Med* 2008, 18:151-157.
 19. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB: Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 2009, 66:S69–S76.
 20. Rahbar MH, Fox EE, del Junco DJ, Cotton BA et al. Coordination and management of multicenter clinical studies in trauma: Experience from the Prospective Observational Multicenter Major TraumaTransfusion (PROMMTT) Study. *Resuscitation*. 2012 Apr;83(4):459-64.
 21. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16
 22. CRASH-2 Trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J et al: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, 376: 23–32.
 23. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2010, 69: 489–500.
 24. Carvalho MC, Rodrigues AG, Conceicao LM, Galvao ML, Ribeiro LC: Prothrombin complex concentrate (Octaplex): A Portuguese experience in 1152 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012, 23:222–228.
 25. Wettstein P, Haerberli A, Stutz M, et al: Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 2004, 99: 1564–1569.
 26. Johansson PI, Oliveri RS, Ostrowski SR. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock* 2012; 5:120-5

BÖLÜM 11

OTOLOG BAĞIŞ

Hazırlayan

Prof. Dr. İdil YENİCESU

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı*

11. OTOLOG BAĞIŞ

11.1. GİRİŞ

Otolog kan transfüzyonu hastanın kendi kanının veya kan bileşenlerinin daha sonra kullanılmak üzere alınıp, saklanarak tekrar kendisi için kullanılmasıdır.

Otolog transfüzyon ile enfeksiyon bulaş riski yoktur. Alloimmünizasyon ve Graft Versus Host Hastalığı görülmez. Postoperatif enfeksiyon riski azalır ve hemodilüsyon nedeni ile doku oksijenizasyonu düzelir. Ancak her cerrahi işlem için uygun değildir. Fazla transfüzyon yapma eğilimi oluşturur ve bakteriyel bulaş riski taşır. Uygunsuz olarak sık kan toplanması anemiye yol açabilir. Kullanılmayıp, imha edilen kanlar toplama, test ve depolama maliyetleri nedeni ile ekonomik yük oluşturabilirler. Tüm bu nedenler ile otolog bağış uygulanacak hasta ve cerrahi işlemlerin seçimi dikkatle ve yukarıda bahsi geçen tüm unsurlar göz önünde bulundurularak uygulanır.

11.2. OTOLOG TRANSFÜZYON ÇEŞİTLERİ

Otolog transfüzyon üç türdür:

11.2.1. Predepozit Otolog Bağış (POB)

Otolog kan bileşenleri, ameliyattan önceki haftalarda otolog tam kandan elde edilebilir. Duruma göre eritrosit ya da trombosit konsantreleri aferez yöntemiyle de toplanabilir: Otolog kan bileşenlerinin alınması, hazırlanması ve saklanması allojenik bağışla aynıdır. POB yapılacak hastalar; operasyonda beklenen kan kaybı 1000 ml üzerinde ve çapraz karşılaştırma yapılacak kan bileşeni isteği olan kişiler olmalıdır.

11.2.2. Akut Hipervolemik Hemodilüsyon (AHH)

Ameliyattan hemen önce, hasta hematokritini %25'nin altına düşürecek şekilde, ameliyat sırasında veya sonrasında geri verilmek üzere hasta kanının toplanmasıdır. Hacim yüksek miktarda kristoloid ve kolloid ile yerine konulur. Burada amaçlanan kanın dilüsyonunu sağlamak böylece birim hacim başına düşen eritrosit kitlesi miktarını ve oluşabilecek kaybı azaltmaktır. AHH uygulanacak hastanın hipervolemiyi tolere edebilecek kardiyak ve otonom sinir sistemi hastalığının olmaması ayrıca böbrek fonksiyonlarının normal olması gerekmektedir.

11.2.3. Akut Normovolemik Hemodilüsyon

Ameliyattan hemen önce, hasta hematokritini %32'nin altına düşürecek şekilde, ameliyat sırasında veya sonrasında geri verilmek üzere hasta kanının toplanmasıdır. Hacim kristoloid ve kolloid ile normovolemi sağlanacak şekilde yerine konulur. Bu teknikte normovolemik koşullar geçerlidir ve uygulanabilirliği için akut hipervolemik hemodilüsyondaki koşullar gerekmez. Ancak ciddi koroner arter stenozu, konjestif kalp yetmezliği, Ciddi KOAH, hemoglobi-nopatisi olan, koagülasyon bozukluğu olan, böbrek fonksiyonları bozuk, ciddi aort stenozu, anstabil anjinası veya önemli organ disfonksiyonu olan kişilere uygulanamaz.

Kan toplama işlemi anestezi verilmeden hemen önce veya hemen sonra yapılabilir. Ancak pek çok kişi oluşabilecek kardiyak veya serebral iskemiyi daha iyi gözleyebilmek adı altında bu işlemi anestezi verilmeden önce yapmayı tercih etmektedir. Toplanan kan oda ısısında 6 saate kadar saklanabilir. Cerrahi kan kaybının azaldığı veya sona erdiği veya işlemin sonuna gelindiğinde toplanan kan geri verilerek hastanın hemoglobin düzeyi yükseltilir. Nispeten sıcak, koagülasyon faktörleri ve trombositleri mevcut olan bu kanın transfüzyonu koagülasyona

olumlu katkıda bulunur. İlk toplanan kan hemoglobini en yüksek olandır. Bu kan en son transfüze edilir (alınış sırasına göre son alınan önce). Toplanan kanın her 1 ml si için 3 ml kristaloid veya 1 ml kolloid veya bunların kombinasyonları yerine koyma sıvısı olarak kullanılır.

Operasyon Sırasında veya sonrasında veya her iki dönemde Eritrosit Atığının (salvage) Toplanması:

Otolog transfüzyonun başka bir türüdür. Operasyon sahasından toplanan kan, özel bir ekipman kullanılarak hastaya geri verilebilir.

Son iki teknikle (akut normovolemik veya hipervolemik hemodilüsyon ve eritrosit atığının toplanması) alınan kanın saklanması söz konusu değildir. Genellikle anestezi ve/veya cerrah sorumluluğu altında uygulanır.

Bu nedenle ilerleyen bölümlerde predeposi otolog bağışlardan bahsedilmektedir.

11.3. HASTALARIN SEÇİMİ

11.3.1. Doktorun Rolü

Hastadan Sorumlu Doktorun Rolü:

Transfüzyon gerekebilecek elektif cerrahi olgularında hastadan sorumlu anestezi ya da cerrah, operasyon öncesi bağış isteyebilir. İstemde şunlar belirtilmelidir: Adı, protokol numarası, tanı, gerekli bileşenlerin tipi ve miktarı, ameliyatın yeri ve tarihi. Hasta, otolog ve allojenik transfüzyonun risk ve sınırlamaları hakkında ve gerektiğinde allojenik kanın kullanılacağı konusunda bilgilendirilir. Ayrıca hastaya virolojik tarama testlerini de içeren biyolojik testlerin yapılacağı ve kullanılmayan ünitelerin imha edileceği bilgisi de verilmelidir. Bu bilgilerin verildiğine dair yazılı onam alınmalıdır. Pediyatrik hastalarda hem hasta hem hasta sahibi bilgilendirilmeli ve hasta sahibinin izni (imzalı onayı) alınmalıdır.

Kanı Toplamaktan Sorumlu Doktorun Rolü:

Hastanın klinik durumunun operasyon öncesi bağışa uygunluğuyla ilgili sorumluluk kan toplamaktan sorumlu doktora aittir. Herhangi bir kontrendikasyon varsa doktor, hastayı ve hastanın sorumlu doktorunu bilgilendirir. Preoperatif dönemde, planlanan cerrahi girişimden 4 hafta öncesinde başlanarak haftalık kan alınır ve saklanır. En son donasyon operasyondan 72 saat önce yapılabilir. Hastanın her kan alınmasından önce Hb değeri 11g/dL, Hct ise %33 ve üzerinde olmalıdır. Hemoglobin konsantrasyonu 10 ile 11g/dL arasında olan hastalarda predeposi bağış, planlanan bağış sayısına ve anemi etiyojisine göre tartışılmalıdır. Hemoglobin konsantrasyonu 10 g/dl'nin altında olanlarda ise predeposi bağış yapılmamalıdır. Oral demir desteğine ilk ünitenin bağışından bir hafta önce başlanır ve cerrahi işlemden sonra birkaç ay devam edilir. Kanın alınması ile planlanan cerrahi işlem arasındaki sürenin 4 haftadan daha uzun olması önerilmez. Bir şekilde bu durum sağlanamaz ise ilk alınan bileşenin transfüzyonu önerilir(Birdirbir Transfüzyon). Ancak mecbur kalınırsa yapılması önerilen bu durumu önlemek için kan hizmet birimi ve cerrahi bölümler arasındaki iletişimin planlamada aksaklığa yol açmayacak sağlamlıkta olması gerekir.

11.3.2. Ret nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

İki ana ret nedeninden biri ciddi kalp hastalığıdır (bu durumda kan hizmet biriminin ortamı göz önünde bulundurulmalıdır), Kalp hastalıkları kesin kontrendikasyon değildir, gerekiyorsa kardiyoloji konsültasyonu ile predeposi bağış yapılabilir. Ancak kararsız anjina, ciddi aort

darlığı, yakın dönemde geçirilmiş myokard enfaktüsü, kronik kalp yetmezliği, geçici iskemik atak, aritmi veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olanların predeposit bağış programına alınmaları uygun değildir.

Diğeri de aktif bakteriyel enfeksiyondur.

Predeposit bağış yaşlı hastalarda güvenle uygulanabilir. Ancak 70 yaşın üzerinde olan hastalarda daha dikkatle karar verilmelidir. Bu uygulama 10 kg'ın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. 10-20 kg arasındaki çocuklar için genellikle sıvı açığının uygun solüsyonlarla kapatılması gerekir. HBV, HCV ve HIV pozitif olan hastaların predeposit bağış programına alınması önerilmez. Kan grubu ve mikrobiyolojik tarama testleri, allojenik bileşenlerde uygulanan minimum testlerle aynı olmalıdır. Otolog kan bileşenlerinin hazırlanması için kullanılan yöntemler, allojenik kan bileşenleriyle benzer olarak fakat ayrı bir grup olarak çalışmalıdır. Toplanan kan için en uzun saklama süresini sağlayacak saklama solüsyonu kullanılmalıdır. Bu kanlar, kesin olarak kime ait oldukları belirtilip diğer allojenik bağışlardan ayrı yerde saklanmalıdır. Otolog transfüzyon için alınmış kan ve kan bileşenleri sadece kanın alındığı kişi için kullanılır. Gerek kan merkezleri gerekse hastaneler, predeposit otolog transfüzyon programına alınan her hasta için aşağıdaki kayıtları bulundurmmalıdır:

- Ameliyatın tipi ve tarihi,
- Anestezist ya da cerrahın adı.
- Ameliyat sırasında ya da sonrasında oluşuna göre transfüzyon zamanı,
- Hazırlanan preoperatif otolog kan bileşeninin gerçek kullanımı,
- Eş zamanlı kullanılan perioperatif otolog transfüzyon teknikleri,
- Hastaya verilen otolog kan miktarı ve verilme tekniği,
- Allojenik kan bileşenlerinin kullanımı,
- Transfüzyona bağlı gelişen istenmeyen herhangi bir durum.

11.4 OTOLOG KAN BİLEŞENLERİNİN ETİKETLENMESİ:

EK-2 deki (Bakınız; Standartlar) bilgilere ek olarak;

- a. Hastanın adı ve soyadı, doğum tarihi, protokol numarası,
- b. "OTOLOG BAĞIŞ",
- c. "KESİNLİKLE İÇİN AYRILMIŞTIR" ifadesi yer almalıdır.

11.5 OTOLOG KAN BİLEŞENLERİNİN SAKLANMASI VE TAŞINMASI

Otolog kan bileşenleri allojenik kan bileşenleri ile aynı koşullarda fakat ayrı bir yerde saklanır (Bakınız; Standartlar). Kullanılmayan otolog kan bileşenleri, allojenik transfüzyon veya plazma fraksiyasyonu için kullanılamaz. İmha edilir.

11.6 OTOLOG TRANSFÜZYON (PREDEPOZİT) İÇİN DOKTOR İSTEM VE ONAM FORMU

Hasta Adı -Soyadı :..... Doğum Tarihi :.....

T.C. Kimlik No :..... Klinik :.....

Ameliyat Tarihi :..... Ameliyat Yeri :

Transfüzyon Merkezi Müdürlüğü'ne,

Yukarıda kimliği belirtilen ve tarihinde operasyonu planlanan hasta için ünite otolog konsantresi hazırlanmasını rica ederim.

Hasta için kullanılmak üzere kendisinden alınacak kanda, virolojik tarama testlerini de içeren biyolojik testlerin yapılacağı, gerektiğinde otolog transfüzyona ek olarak allojenik transfüzyonun da kullanılabileceği, kullanılmayan ünitelerin imha edileceği bilgisini hastama / hasta yakınına (pediatrik hastalar için) verdim. Hastama yapılacak işlemi, işlemin avantaj ve dezavantajlarını anlattım. Operasyon öncesi kan alınacağını, kan alma işlemi için aşağıdaki tabloda belirtilen şartları karşılaması gerektiğini, iki kez kan alınacak ise iki bağış arası sürenin en az 7 gün ve son bağış ile operasyon arasındaki sürenin de en az 3 gün olması gerektiği belirttim. Hastamın/hasta yakınının onayını aldım. Hastamın mevcut durumu ışığında bu işlem için herhangi bir tıbbi sakınca görmüyorum. Hastama ilk işleminden bir hafta öncesi başlamak üzere uygun demir preparatlarını reçete ettim ve alınması gereken gıdaları söyledim.

BULGULAR	ONAY	AÇIKLAMA
Hasta 10 kg üzerindedir		
Herhangi bir aktif bakteriyel enfeksiyonu yoktur.		
Hemogloblin konsantrasyonu 10 g/dl'nin üzerindedir.		
Hastanın hipertansiyonu, ciddi aort darlığı, unstable anjinası yoktur.		

Demir tedavisinin başlanacağı tarih :/...../20.....

Dozu

Tarih :/...../.....

İstemi Yapan Doktor

İmza/Kaşe



Bu yayın içeriğinin sorumluluğu yalnızca GFA Consulting Group liderliğinde Konsorsiyuma aittir ve hiçbir şekilde Avrupa Birliği'nin görüşlerini temsil etmemektedir.

**Sağlık Bakanlığı
Yayın Numarası: 1165
ISBN: 978-975-590-754-3**