

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı  
141

# Perioperatif Kan Transfüzyonu

Editör  
Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN



# PERİOPERATİF KAN TRANSFÜZYONU

**EDİTÖR**

Doç.Dr. İlkben GÜNÜŞEN

**141**

# PERİOPERATİF KAN TRANSFÜZYONU

**EDİTÖR**

**Doç.Dr. İlkben GÜNÜŞEN**

**e-ISBN: 978-605-338-304-8**

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 05.11.2020 tarih ve 10/13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

## **Yayın Yeri**

Ege Üniversitesi Rektörlüğü

Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı  
Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü

Bornova – İzmir

Tel: 0232 311 59 21

[https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz\\_e-yayinlar.html](https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz_e-yayinlar.html)

**Yayın Tarihi: 30.12.2020**

## **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu**

### **Başkan:**

Prof. Dr. Okan BİLGE

### **Üyeler:**

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Doç. Dr. Ahmet Özgür YENİEL

Doç. Dr. Pervin KORKMAZ EKREN

### **Yazışma Adresi**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Alt Kurulu

Yayın Bürosu

Bornova, 35100-İZMİR

**Tel :** (0 232) 390 3103

**Tel :** (0 232) 390 3186

**Fax :** (0 232) 342 2142

**e-posta:** egedergisi35@gmail.com



## YAZARLAR

### **Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

### **Doç. Dr. Yücel KARAMAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

### **Uzm. Dr. Özlem YAKUT ÖZDEMİR**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

### **Uzm. Dr. Asuman SARGIN**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

### **Uzm. Dr. Zeynep ÇAĞIRAN**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

### **Uzm. Dr. Esin ÖZTÜRK**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

### **Uzm. Dr. Aslı HEPKARŞI**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

### **Uzm. Dr. Cengiz ŞAHUTOĞLU**

EÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD





## ÖNSÖZ

*Kan, farklı fonksiyonlara sahip spesifik yapılardan oluşan canlı bir doku olduğu için kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, doku veya organ transplantasyonu olarak kabul edilir. Transfüzyonların yarar ve zararları göz önünde bulundurulduğunda doğru zamanda, doğru hastaya en uygun kan ürününün verilmesi hayati önem taşımaktadır. Bu kitap da cerrahi girişimlerde transfüzyon açısından uygun protokollerin sunulması, gereksiz transfüzyondan kaçınılması için neler yapılması gerektiği anlatılmıştır. Operasyonlar sırasında bu görevi aktif olarak üstlenen anestezi uzmanları tarafından yazılan bu eserin herkes için yararlı bir kaynak teşkil etmesi en büyük temennimdir. Kitabın hazırlanmasında büyük emeği geçen tüm yazarlara, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına, Yayın Alt Kurulu Başkan ve Üyelerine, Yayın Bürosu çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.*

**Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN**

**İzmir, 2020**



# İÇİNDEKİLER

## **Bölüm-1. Kan Transfüzyonu Tarihi**

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN..... 1-10

## **Bölüm-2. Kan ve Kan ürünleri**

Doç. Dr. Yücel KARAMAN ..... 11-27

## **Bölüm-3. Transfüzyon Reaksiyonları ve Tedavi**

Uzm. Dr. Özlem YAKUT ÖZDEMİR ..... 29-50

## **Bölüm-4. Perioperatif Transfüzyon gereksinimini Azaltan Yöntemler**

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN..... 51-69

## **Bölüm-5. Obstetrik Cerrahide Transfüzyon**

Uzm. Dr. Asuman SARGIN ..... 71-86

## **Bölüm-6. Ortopedik Cerrahide Transfüzyon**

Uzm. Dr. Zeynep Çağırın ..... 87-106

## **Bölüm-7. Kardiyovasküler Cerrahide Transfüzyon**

Uzm. Dr. Esin ÖZTÜRK ..... 107-127

## **Bölüm-8. Organ Nakillerinde Transfüzyon**

Uzm. Dr. Aslı HEPKARŞI ..... 129-142

## **Bölüm-9. Pediyatrik Cerrahide Transfüzyon**

Uzm. Dr. Cengiz ŞAHUTOĞLU..... 143-161



# BÖLÜM.1-KAN TRANSFÜZYONU TARİHİ

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

## 1. İLK DÖNEMLER

İnsanların kan kaybını “zayıflık ve ölümle ilişkili” olduğunu fark ettikleri eski çağlardan beri mistik bir obje olarak görülen ve çeşitli ritüellerde kullanılan kan, 2000 yılı aşkın bir süredir hastaların tıbbi bakımlarının temelini oluşturmuştur. O dönemlerde kişilerin zihinsel ve fiziksel özelliklerinin kanla taşındığına ve kanın “vücudun yaşam kuvveti” olduğuna inanılıyor, kan içilmesiyle bu fiziksel ve zihinsel özelliklerin aktarılabileceği düşünülüyordu (1,2). Mitolojide bilgelik tanrıçası Athena'nın, öldürülen Gorgon liderinin kanını “ölüleri diriltirken ona güç versin” diye tıp tanrısı Asklepios'a verdiğiinden söz edilmektedir. Milattan önce (MÖ) 7. yüzyıla kadar, çeşitli hastalıkların tedavisinde kan içilmesini öneren ve reçetelerine bunu yazan doktorların olduğu rivayet edilmektedir. Milattan sonra (MS) 23-79 yılları arasında yaşayan Romalı yazar ve filozof Secundus, seyircilerin ölmekte olan gladyatörlerin kanını içmek için arenaya koştuklarından söz eder. Kan içerek gladyatörlerin güç ve cesaret özelliklerinin kendilerine geçeceğine inanılmaktaydı. Çeşitli tıbbi metinlerde ağrı, veba, ateş, epilepsi, melankoli, karaciğer hastalıkları, inme gibi birçok rahatsızlığın tedavisinde kan içilmesi önerilmiştir (1-4).

Eski dönemlerdeki bu uygulamalar, aslında gerçek anlamda bir transfüzyon olarak kabul edilemez. O dönemlerde “tıbbi” amaçlarla kan kullanımı, genellikle “eski” veya “kötü” kanın alınarak başka bir şeyle değiştirilmesi ya da kan içilmesi şeklindedir. Yazar ve rahip olan Naso'nun “Metamorphoses” (Dönüşümler) adlı eserinde, Büyücü Medea'nın yaşlı kayınpederinin damarlarından kanı alıp iksir ile değiştirerek

gençleştirdiği anlatılmaktadır (1,3,5). Tarihçi Tannahill 1483 yılında, Fransa'da XI. Louis'in çocuklardan kan içerek iyileşmeyi umut ettiğini bildirmektedir (6). İlk transfüzyon uygulamalarında sıklıkla adı geçen kişilerden birisi de 1490-1492 yılları arasında "transfüzyon" yapıldığı bildirilen Papa VIII. Innocent'dir. Literatürde kan nakli için üç gencin hayatının feda edildiği ancak ölmekte olan Papa'nın durumunun değişmediği ve muhtemelen hastalığından dolayı öldüğü bildirilir. Bazılarının "transfüzyon" olarak kabul ettiği bu uygulama aslında tartışmalara neden olmuştur. Papa'nın o günlerde sıklıkla uygulanan bir tedavi şekli olan "kanı içmiş olabileceğine" dolayısıyla gerçek anlamda bir transfüzyon yapılmadığına inanan çok sayıda kişi vardır. Hipokrat döneminden (MÖ<430) itibaren Avrupa'da 19. yüzyıla kadar, kan alma, kan içme, çeşitli maddelerin damarlara enjeksiyonu gibi uygulamalar, çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (1-3,6,7).

Kan transfüzyonunun gelişebilmesi için, kanın yapısının anlaşılması, dolaşım fiziolojisinin bilinmesi gerekiyordu ve bu ancak 17. yüzyılın ortalarına doğru anlaşılabilmiştir. Transfüzyon ile ilgili denemeler başlangıçta hayvandan hayvana, hayvandan insana ve en sonunda da insandan insana transfüzyonu içeren yavaş adımlar şeklinde ilerledi. Tedavi amacıyla gerçek anlamda kan transfüzyonu, yaklaşık 100 yıl önce yaygın hale gelmiş, ikinci dünya savaşı sırasında sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır (1,2).

## 2. HAYVAN KANI İLE İLK NAKİLLER

Transfüzyon tarihi aslında tartışmalarla dolu bir dönemdir. Özellikle 17. yüzyılda birçok bilim adamı aynı tarihlerdeki çalışmaları nedeniyle ilk transfüzyon denemelerinin kendileri tarafından yapıldığını iddia etmişlerdir. Gerçekte 1616'da İngiliz Doktor **William Harvey** tarafından kan dolaşımının keşfi, günümüze kadar katlanarak gelen gelişmelerin başlangıç aşamasıydı (7). William Harvey (1578-1657),

kanın kalp tarafından sistemik dolaşım yoluyla vücuda pompalandığını ayrıntılı olarak açıklayan ilk kişidir. Bu keşiften önce, kanın damarlarda "denizin gelgit" hareketleri gibi ileri-geri hareket ettiğine inanılıyordu. Harvey, dolaşım ile ilgili bilgileri 1628'de "De Motu Cordis" adlı kitapta yayınladı. Aslında Harvey'den önce de kan dolaşımına ilişkin önemli keşiflerin olduğu bilinmektedir. Arap Müslüman âlimi ve hekimi İbnal Nafis (1213-1288), kanın pulmoner geçişini, kılcal ve koroner dolaşımı doğru şekilde tanımlamış, 1242'deki kitabında yayınlamıştır. Ancak Haçlı Seferleri ve Moğol istilaları döneminde yaşaması, büyük ölçüde keşiflerinin Avrupa'da bilinmemesine neden olmuştur (1,2).

Kan transfüzyonuyla ilgili yapılan denemelerin ilk yazılı belgeleri, 1661 yılında Londra'da kurulan ve bilim adamlarından oluşan Kraliyet Cemiyeti tarafından oluşturulmuştur. İngiliz Kraliyet Cemiyeti üyeleri deneylere şarap, bira, boya, afyon, süt gibi çeşitli sıvıları hayvanlara enjekte ederek başlamıştır. Bu denemeler sonucu, kanın vücuda enjekte edilebilecek en uygun sıvı olabileceği düşünülerek 1665-1668 yılları arasında kan transfüzyonuyla ilgili çalışmalara başlandı. Öncelikle hayvandan-hayvana ardından hayvandan-insana transfüzyonlar denenmiştir (8,9). Kraliyet Cemiyeti Dergisi Kitabında bulunan kayıtlar, hayvanlarda kan transfüzyonu yapılmasına ilişkin ilk girişimlerden söz etmektedir. Bu kayıtlardaki 31 Mayıs 1665 tarihli bir raporda, bir köpekten diğerine doğrudan transfüzyondan bahsedilmektedir (1,2). Oxford'da çalışan bir doktor olan **Richard Lower'in** 1666'da hayvandan hayvana ilk başarılı transfüzyonu yaptığı, 1667 yılında da Cambridge Üniversitesinde öğrenci olan Arthur Coga'ya koyun kanını transfer ettiğinden söz edilmektedir. Ancak bu dönem tartışmaların çok olduğu, birçok bilim adamının ilk transfüzyon çalışmalarının kendileri tarafından yapıldığını iddia ettikleri bir dönemdir. Bazı kaynaklarda 1663'te Kraliyet Cemiyeti Üyesi olan **Francis Potter'in**, "Ovid'in Medea"

hikâyesini okuduğu ve pratikte kan transfüzyonunu düşünen ilk kişi olduğu da söylenir. Potter'in, 1639 yılında kaz tüyleri (iğne olarak) ve borular (tüp olarak) tasarladığı, Aralık 1652'de iki tavuk arasındaki transfüzyonu denediğinden söz edilir. Fransa kralı XIV. Louis'in özel doktoru olan Profesör **Jean-Baptiste Denis**'in, 1667 yılında Kraliyet Cemiyetinde buzağı ve kuzuların kanını insanlara aktardığına dair çalışmaları olduğu bilinmektedir. Uysal bir hayvandan alınan kanın, sorunlu ve dengesiz bir zihin yapısına sahip insanlarda sakinleştirici etki yaratabileceğine inanılmaktaydı (1,2). Denis, 1667 yılında hayvandan insana ilk kan naklini gerçekleştiren kişi olarak tarihe geçmiştir. Yüksek ateşi düşürebilmek için hacamat uygulamış ve buna bağlı gelişen aşırı kan kaybını yerine koymak için kuzu kanı vermiştir. Hastanın sağlığına kavuştuğundan söz edilmekle birlikte sonraki denemelerde başarı sağlanamamış, hastaların çoğu kısa süre içinde ölmüştür. Denis, ikinci transfüzyonu, Antoine Mauroy adında saldırgan bir deliye yaparak psikolojik taşkınlığı sakinleştirebileceğini düşünmüştür. Ancak, Mauroy'un ikinci nakil sonrası durumu düzelmişse de kısa süre sonra tekrar deliliğin pençesine düşüp çok geçmeden ölmüştür. Daha sonraları Mauroy'un zehirlenme nedeniyle öldüğünün anlaşılmasına rağmen bu denemeler Fransa'da tartışmalara yol açmıştır. Deneyler önce Fransa'da, daha sonra da diğer ülkelerde yasaklanmıştır (1,10,11). Denis çalışmalarına tıpkı Lower'in yaptığı gibi köpeklere transfüzyon yaparak başlamıştır. Dennis ve Lower arasında ilk transfüzyonu kimin yaptığı konusunda tartışmalar yaşanmıştır. Richard Lower'in hayvanlara, Denis'in ise bir insana hayvan kanı veren ilk kişi oldukları düşünülmektedir. Denis'in insanlara uyguladığı nakillerin başarısız olması sonucu 1670 yılında nakilleri yasaklayan bir parlamento yasası çıkarılmıştır. 1675'te Papa'nın nakilleri durdurmak için tebliğ yayınladığına dair rivayetler mevcuttur.



Yüz elli yıl boyunca kan nakli üzerinde daha fazla çalışma yapılamamış, kan nakli adeta unutulmuştur (7).

### 3. İNSAN KANI İLE İLK NAKİLLER

Transfüzyon uygulamalarında 1800'lerin başına kadar bir durgunluk dönemi yaşandı. Bu döneme kadar anatomi, fizyoloji, kan ve kanamanın tehlikeli sonuçlarını anlamaya yönelik çalışmalar yapıldı (8,12). Londra'da kadın doğum uzmanı olan **James Blundell**, insandan insana kan nakli yapan ilk kişi olarak kayıtlara geçmiştir. Doğum sonrası birçok kadının kanamaya bağlı öldüğünü görmesi, onu köpek kanıyla transfüzyon konusundaki araştırmaları incelemeye teşvik etmiştir. Ancak insan kanı verilen köpeklerin her zaman öldüğünü fark etmesi sonrası "sadece insan kanının kullanılması gerektiğine" karar vermiştir. Eylül 1818'de Londra'daki bir hastanede sıringa aracılığıyla aldığı kanı bir hastasına aktarmıştır. Ancak ölümün eşiğindeki hastada bu deneme başarısız olmuştur. Aralık 1818'de "Medico-Chirurgical Society of London" da insandan insana kan nakliyle ilgili ilk bilgileri yayınladı. Bu, modern transfüzyon tıbbının başlangıcını temsil ediyordu. Ancak Blundell 10 yıl sonra verdiği kanla bir insanı yaşatmayı başarmış ve bu konuda öncülük etmiştir (2,11). Blundell, transfüzyon fikrinin "kadınların doğum sonrası kanamadan öldüğünü" gördüğü anda oluştuğunu söylese de bu fikri John Henry Leacock'dan aldığını öne süren tarihçiler de vardır. Çünkü yazılarında kendisinden üç yıl önce mezun olan Leacock'a kısa referanslar bulunmaktaydı. Hatta Blundell'in transfüzyon için kullandığı oldukça basit bir cihazın John Henry Leacock'un fikri olduğu söylenir.

New York Tıp Akademisi'nin 1874 yılında gerçekleşen bir toplantısında **Benjamin Fordyce Barker**, altı kan nakli vakası sunmuştur. Burada kan naklinde üç ana zorluktan söz edilmektedir. Birincisi pıhtılaşmanın nasıl önleneceği, ikincisi uygun donörlerin nasıl seçileceği, üçüncüsü ise

doğru endikasyonlar bilinmiyordu. Pıhtılaşmayı önleyici maddeler hakkında deneyler yapan ilk kişiler, kostik soda kullanan **Prevost** ve **Dumas**'dı. Başarılı olamasalar da bu doğru yönde atılmış bir adımdı. İngiliz doğum uzmanı olan Dr. J. B. Hicks, 1839'da sodyum fosfatların kullanımını bulmuştur. Ancak bunun devamını getirememiştir. 1915'te birden fazla kişi aynı anda sodyum sitratın etkisini keşfedinceye kadar, antikoagölan kullanımında hiçbir ilerleme kaydedilememiştir. Louis Agote, 14 Kasım 1914'te sodyum sitratın kullanıldığı bir transfüzyon bildirmiş ve Ocak 1915'te yayınlanmıştır. Ancak 1915 yılında **Richard Lewinsohn**, antikoagölan olarak %0,2 sodyum sitrat kullanılabileceğini bildiren ilk kişi olarak tarihe geçmiştir (7).

#### 4. KAN GRUPLARI VE KAN BANKACILIğI

Önceleri herhangi bir kan grubu bilgisi olmadan yapılan kan transfüzyonlarında önemli başarılar elde edilmesi dikkat çekicidir. Türler arasında görölen kan uyumsuzluğu, bir tür içinde ortaya çıkan uyumsuzluklardan çok daha önce fark edilmiştir. 1875 yılında "Die Transfusion des Blutes" adlı kitapta, hayvandan alınan kan hücrelerinin başka bir türden serumla karıştırılmasının 2 dakika içinde lizise yol aıtığı rapor edilmiştir. Viyana'da asistan olan **Karl Landsteiner** (1868-1943) bu çalışmanın farkındaydı. İnsanlarda bireyler arasında belirgin farklılıklar olup olmadığını görmek için deneyler yaptı ve sonuçlarını 1901'de yayınladı (2). Landsteiner tarafından 1900'de yazılan bir makalede, insanların kan aısından üç türe ayrılabilceğini belirten bir dipnot yer alır ve bağışçıların kan türüne göre sečilmesi gerektiğini söyler. Başlangıçta sadece A, B ve C olarak adlandırdığı üç kan grubunu tanımlamıştır. Landsteiner'in çalışması hakkında bilgisi olmayan diğer bazı gruplar da bu konuda araştırmalar yapmıştır. Polonya'da 1907'de Jansky, sıklıklarına göre dört kan grubunu I, II, III ve IV olarak adlandırmıştır. Baltimore'da (ABD) ise Moss, 1910'da dört kan grubunu IV, III, II ve I olarak ters sırayla tanımladı. Moss

isimlendirmesi İngiltere'de yaygın olarak kullanılmış olsa da ciddi karışıklık potansiyeli barındırmaktaydı. Bu karışıklık, ABO terminolojisinin kabul edildiği 1937'de Paris'teki "Uluslararası Kan Transfüzyonu Kongresi"nde çözülmüştür. 1818'de James Blundell'in, 1900'de Karl Landsteiner'in insan kanının izoaglutininleri üzerine olan çalışmaları sonucunda, günümüzdeki modern transfüzyon kavramı oluşmaya başlamış ve kan nakli çok daha güvenli hale gelmiştir (2,7,10,11). Almanya'da ulusal sosyalizmin sonraki döneminde, Slav ve Yahudi ırkları için B grubu tanımlanırken, A grubu istihbarat ve sanayi gibi olumlu özellikleri taşıyan kişilerle ilişkilendirildi. Alman ordusu sadece sertifikalı "Aryan" bağışçılarından kan kabul etmiştir. Amerikan Kızıl Haçı, kanı ırklara göre ayırmış ve siyah donörlerden gelen bağışları, albümin üretimi için kullanılan plazmaya dâhil etmeyi reddetmiştir. Amerika'daki bazı eyaletlerde 1960'lı yılların sonlarına kadar ırklara göre kanların ayrılması devam etmiştir.1950'lerin sonlarında, Louisiana'da rızası olmadan siyah donörden beyaz bir kişiye transfüzyonu suç sayan bir yasa bile kabul edilmiştir. Diğer kan grubu sistemleri tanınmadan çeyrek yüzyıl geçmiştir. Landsteiner'in ilk öğrencilerinden biri olan Philip Levine, 1939 yılında kan grubu "O" olan iki kişi arasında transfüzyon sonrası hemoliz olgusu yayınlamıştır. Bu Rhesus antikorlarının ilk raporuydu. Levine, tanımladığı yeni sistem için bir isim önermemiştir. Ancak Landsteiner ve Wiener tarafından Rhesus maymunlarından gelen kanın tavşanlara verilmesi şeklinde yapılan deneysel çalışmalar sonucu isim türetilmiştir. Bu hayvanlardan elde edilen antikorların, test edilen insanların %85'inin "Rhesus pozitif" olarak sınıflandırılan eritrositlerini aglütine ettiği bulunmuştur (2).

Dünyada ilk kan bağıışı hizmeti, 1921'de İngiliz Kızıl Haç Camberwell Bölümü Sekreteri Percy Oliver tarafından Londra'da kurulmuştur. Bir hemşire olan Rahibe Linstead'ın kan vermesi ile başlayan kan bağıışı hizmeti zamanla birçok kişinin katılımıyla büyümüştür. Hizmet tamamen ücretsiz

olarak sağlanıp idari giderler hayır amaçlı bağışlardan karşılanmıştır. 1912 yılında Serge Yudin, Moskova'daki Sklifosovsky Enstitüsü'nde uzun süreli soğuk depolarda sakladığı kadavra insan kanını kullanmıştır. Bu enstitünün depolama alanında gösterdiği başarı, 1937 yılında Chicago'daki Cook Hastanesi'nden Bernard Fantus'u, kanın şişelerde toplandığı ve 10 güne kadar buzdolabında saklandığı "ilk kan bankasını" kurmaya teşvik etmiştir (2,7,13). İkinci Dünya Savaşı sırasında kan ihtiyacında yaşanan artış nedeniyle ABD ve İngiltere'de birçok kişi kan bağışında bulunmuş ve ancak bunun sonrasında kan naklinin birtakım riskler içerdiği anlaşılmıştır (10).

Modern kan yönetimi, 1980'lerde Denton Cooley'in allojenik kan transfüzyonunu kabul etmeyen Yehova Şahidi hastalarına, açık kalp cerrahisinin başarılı bir şekilde yapılabileceğini göstermesi sonrası farklı boyutlara ulaşmıştır. Cooley'in başarısı, kan koruyucu cerrahi tekniklerin geliştirilmesini teşvik etmiş ve dünya çapında 'kansız cerrahi' merkezlerinin oluşturulmasını sağlamıştır. *Cell Saver'in* kardiyak olmayan prosedürlerde daha yaygın kullanımı, anemik hastaların ameliyattan önce intravenöz (İV) demir ve eritropoetin ile tedavi edilmesi için yeterli zaman tanıyan protokoller geliştirilmiştir. AIDS'in kan transfüzyonuyla bulaşabileceği gerçeği ortaya çıktıktan sonra kan bankacıları, viral antijen ve antikör için kan donörlerinin taranmasına daha fazla odaklanmıştır (13).

1991 yılında transfüzyon uygulamalarını araştırmak ve doktorların bu konuda eğitimi için ilk "Transfüzyon Tıbbı Akademik Ödülü (TMAA)" programı başlatıldı. 1993 yılında kurulan Ulusal Kansız Tıp ve Cerrahi Derneği (NABMS) ise, öncelikli olarak hemşireleri hedeflemiştir. 1998 yılında kurulan "National Association for Bloodless Medicine and Surgery" (NATA) ise, Avrupa ve Asya'da büyük eğitim toplantıları düzenlemeye başladı. 2000 yılında "Society for the Advancement of Bloodless Medicine and Surgery

(SABMS)” oluşturuldu ve bu kuruluş şu anda “Kan Yönetimini Geliştirme Derneği (SABM)” olarak modern hasta kan yönetimini amaçlayan ilk kuruluş olarak kabul edilir (13). Ülkemizde kan transfüzyonuyla ilgili ilk çalışmalar Prof. Dr. Burhanettin Toker tarafından 1921 yılında başlatılmış ve 1938 yılında İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde ilk transfüzyon gerçekleştirilmiştir. Daha sonraları Kızılay bünyesinde “Kan Yardım Teşkilatının Kurulması” kararlaştırılarak 1957 yılında Ankara ve İstanbul da “Kızılay Kan Merkezleri” açıldı. Günümüze kadar devam eden gelişmeler, artan sayıda kan merkezleri ve kan bankacılığı konusundaki deneyimleri ile 2007 yılında “Türk Kızılayı Orta Anadolu Bölgesel Kan Merkezi” yürüttüğü uluslararası akreditasyon standartlarından dolayı, “Joint Commission International Accreditation” tarafından dünyada akredite edilen ilk kan merkezi olmuştur (14).

#### **Kaynaklar**

1. Learoyd P. The history of blood transfusion prior to the 20th century-part 1. *Transfus Med.* 2012; 22: 308-14.
2. Giangrande PLF. The history of blood transfusion. *Br J Haem* 2000; 110; 758-67.
3. Farmer SL, Isbister J, Leahy MF. History of blood transfusion and patient blood management (Chapter 1). In: Nicolas Jabbour ed. *Transfusion-Free Medicine and Surgery.* 2<sup>nd</sup> edition, UK; Wiley, 2014.
4. Kuriyama S. Interpreting the history of bloodletting. *J Hist Med Allied Sci.* [Biography Historical Article]. 1995; 50: 11-46.
5. Tucker H. *Blood work: a tale of medicine and murder in the scientific revolution.* 1<sup>st</sup> ed. New York: W.W. Norton; 2011
6. Tannahill R. *Flesh and Blood: A History of the Cannibal Complex.* London: Hamilton;1975.
7. Sturgis CC. The history of blood transfusion. *Bull Med Libr Assoc.* 1942; 30: 105-12.
8. Starr DP. *Blood: an epic history of medicine and commerce.* 1<sup>st</sup> ed. New York: Alfred A. Knopf; 1998

9. Myhre BA. The first recorded blood transfusions: 1656 to 1668. *Transfusion*. 1990; 30: 358-62.
10. <https://wol.jw.org/tr/wol/d/r22/lp-tk/102000002> (08.04.20 20)
11. <http://www.dunyaninilkleri.com/ilkler/dunyadaki-ilk-kan-nakli.html> (08.04.2020)
12. Spiess BD, Spence R, Shander A, editors. *Perioperative Transfusion Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
13. Spence RK, Erhard J. History of patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013; 27:11-5.
14. Türk Kızılay kurumsal sitesi. [www.kizilay.org.tr](http://www.kizilay.org.tr) (08.04.20 20)

## BÖLÜM.2- KAN VE KAN ÜRÜNLERİ

**Doç. Dr. Yücel KARAMAN**

Ortalama vücut ağırlığının %8'ini oluşturan kan, heterojen bir kolloiddir. Dokulara oksijen (O<sub>2</sub>), hormon, enzim ve enerji moleküllerinin taşınmasını, dokulardan karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve atıkların uzaklaştırılmasını, hemostazı ve immüneyi sağlar. Bununla birlikte kan transfüzyonu; içeriğindeki volüm, hüresel ve humoral yapılar nedeniyle enfeksiyon, volüm yüklenmesi, alloimmünizasyon ve alerjik reaksiyonlara neden olabilen maliyetli bir işlemdir. Bu nedenle kan, bir organ olarak kabul edilmeli ve kan transfüzyonu da bir organ transplantasyonu olarak değerlendirilmelidir.

Kanın pıhtılaşmasını engellemek ve hücrelerin özelliklerini korumak amacıyla bazı koruyucu sıvılar kullanılmaktadır. 1950'li yıllarda bu amaçla sitrat-fosfat-dekstroz (CPD) ve sitrat-fosfat-double dekstroz (CP2D) solüsyonları ile kan 2-4°C'de 21 gün saklanabilmekteydi. Ülkemizde de 1978 yılından itibaren koruyucu sıvı olarak en çok sitrat-fosfat-dekstroz-adenin (CPDA-1) solüsyonu kullanılmaktadır. Bu sıvı içerisinde kan 1-6°C'de 35 gün saklanabilmektedir. Sitrat kalsiyumu bağlayarak pıhtılaşmayı önler. Dekstroz ve adenin gerekli enerji ve ATP sentezini sağlarken, fosfat oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisini sağa kaydırarak dokulara oksijen sunumunu arttıran 2,3-difosfogliserat (2-3-DPG) enzimini korumaktadır. Bunların dışında saklama süresini 42 güne kadar çıkaran başka solüsyonlar da bulunmaktadır. Ancak sürenin uzaması depolama maliyetlerini ve atık miktarını arttırdığından tercih edilmemektedir (1). Depolanmış kanın bekleme süresi arttıkça ortaya çıkan değişiklikler (2):

- Laktik asit artar, pH düşer
- Trombositlerin sayısı ve fonksiyonu azalır
- K<sup>+</sup> ve amonyum fosfat konsantrasyonu artar
- Hemoglobinin O<sub>2</sub> affinitesi artar (2-3-DPG seviyesi düşer)
- Labil faktörlerin (F5 ve F8) düzeyi azalır
- Mikroagregatlar oluşur
- Proteinler denatüre olur
- Hemoliz gelişir

## 1. TAM KAN

Donörden alınıp 63 mL antikoagülan (CPD/CPDA-1) içinde işlem uygulanmadan saklanan 450 mL ( $\pm$ %10) kana tam kan, alındıktan sonra 24 saatten daha kısa süre beklemiş kana ise taze tam kan denir. Donör hematokritine bağlı değişmekle birlikte hematokriti (Htc) ortalama %35-45'tir. Erişkinde 1 ünite tam kan hemoglobin (Hb) düzeyini 1 gr/dL, Htc düzeyini %3 arttırır. Kullanılan antikoagülan ve koruyucu solüsyonun özelliğine göre değişmekle birlikte 1-6°C'de 21-42 güne kadar saklanabilmektedir. İçeriğindeki trombosit ile faktör V ve VIII fonksiyonları, 48 saat içinde azalmaya başlar. Günümüzde kan bileşenlerinin temin edilemediği durumlarda kan volümünü ve hemostazı sağlamak için kullanılır (2,3).

### 1.1. Tam kan transfüzyon endikasyonları

- Total kan hacminin %25-30'unu aşan, akut, masif kan kayıpları (maksimum 24 saatlik kan)
- Kardiyovasküler cerrahi (maksimum 48 saatlik kan)
- Yenidoğan exchange transfüzyonu (maksimum 7 günlük kan)
- Böbrek transplantasyonu öncesi immünolojik toleransın sağlanması
- Kan ürünlerinin bulunmadığı durumlarda transfüzyon gerektiren kanamalar



## 1.2. Tam kan transfüzyon kontrendikasyonları

- Kan kaybına bağlı olmayan anemiler
- Plazma bileşenleri, lökosit ve trombosit antijenlerine karşı intolerans (alloimmünizasyon)

Tam kan transfüzyonunun dezavantajları ise:

- Volüm yüklenmesi
- Plazma içindeki sitrat,  $K^+$  ve  $H^+$  iyonları ile oluşabilecek metabolik denge bozuklukları
- Viral ajanlarla daha yüksek kontaminasyon riski
- Alloimmünizasyon gelişmesi

## 2. KAN ÜRÜNLERİ

Günümüz modern tıbbında, birkaç endikasyon dışında tam kan transfüzyonunun yeri yoktur. Transfüzyon için primer ihtiyaç doğrultusunda tam kan ürünleri tercih edilmektedir. Bu yöntemin birçok avantajı olmakla birlikte maliyetin artması, ekipman ve deneyimli-eğitilmiş hastane personeli gerektirmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır.

Tam kan yerine kan ürünlerinin kullanılmasının avantajları:

- Yan etki insidansı azalır
- Bir ünite tam kandan birkaç hastaya yetecek kadar ürün elde edilebilir
- Komponentler daha uzun süre saklanabilir
- Tedavide başarı oranı artar

### Kan ürünleri:

#### 1. Eritrosit

- a. Eritrosit süspansiyonu
- b. Lökositten fakir eritrosit süspansiyonu
- c. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu
- d. Işınlanmış eritrosit süspansiyonu
- e. Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu

#### 2. Trombosit

- a. Trombosit süspansiyonu
- b. Işınlanmış trombosit süspansiyonu
- c. Dondurulmuş trombosit süspansiyonu

3. Taze donmuş plazma
4. Kriopresipitat
5. Granülosit süspansiyonu

## 2.1. ERİTROSİT

**2.1.1 Eritrosit süspansiyonu (ERT):** Tam kanın santrifüj edilip plazmanın uzaklaştırılması sağlanarak elde edilir. Htc düzeyi kullanılan koruyucu solüsyona bağlı olarak %60-80 arasında değişir. CPDA-1 solüsyonlarında hematokrit düzeyi-viskozitesi daha yüksektir. Buna bağlı olarak infüzyonu yavaş olduğundan izotonik ile dilüe edilebilir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık; 180-200 mL eritrosit, 100 mL koruyucu ve 30 mL plazma içerir. Tam kan içindeki eritrosit sayısını içerdiğinden, tam kanda olduğu gibi Rh (Rhesus) uygunluğu gerekir. Acil ve uygun kan grubu yoksa O Rh (-) ERT kullanılabilir.

Koruyucu solüsyonlarla birlikte hacmi 300-350 mL'dir. CPD veya ACD solüsyonları ile 1-6°C'de 21 gün, CPDA-1 solüsyonu ile 35 gün saklanabilir. ERT süspansiyonunun bekleme süresi arttıkça, travma, yoğun bakım, kardiyak cerrahi ve neonatal hasta gruplarında transfüzyona bağlı mortalite oranı artmaktadır. Eritrositlerin bekleme süresi uzadıkça artan hemolize bağlı olarak serbest kalan hemoglobin, vasküler endotelde üretilen nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek methemoglobin ve nitrat oluşumuna neden olmaktadır. NO'nun azalması ise vasküler endotelial hasara ve belli hasta gruplarında mortalite oranının artmasına yol açmaktadır (4).

ERT transfüzyonunun ne zaman yapılması gerektiği tartışma konusu olmakla birlikte 7 g/dL altındaki hemoglobin değerlerinin miyokard infarktüsü ve diğer iskemik olay riskini arttırdığı kabul edilmektedir (5).

Klasik akut ve kronik kan kayıpları dışında ERT transfüzyonunun diğer bir endikasyonu da eritrotaferes

işlemdir. Eritrostaferaz; dolaşımdaki eritrositlerin donör eritrositleri ile değiştirilmesidir. En sık olarak hücreli anemide inme riskini azaltmak için kullanılır. Bunun dışında hematopoetik kök hücre nakli, sıtma gibi intraeritrositik enfeksiyonlar ve kalıtsal hemokromatoz gibi yüksek demir içeriği olan hastalıklar da eritrostaferaz işlem endikasyonları arasındadır (6).

Eritrosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları:

- Akut major kanamalar (en önemli endikasyonu)
- Hematinik ilaçlarla düzeltilemeyecek normovolemik kronik kan kayıpları
- Oksijen taşıma kapasitesindeki azalmaya bağlı yorgunluk, takipne, taşikardi, senkop, serebral hipoksi ve anjina pectoris semptomları olan anemik hastalar
- Hipoplastik ve aplastik anemiler ile konjenital/edinsel hemolitik anemiler
- Onkolojik hastalıklar, kemik iliği baskılanması, eritropoetine cevap vermeyen kronik böbrek yetmezliği

Eritrosit süspansiyonu kontrendikasyonları:

- Semptomatik olmayan anemiler
- Lökosit antijen intoleransı (alloimmünizasyon)
- Hemokromatozis riski taşıyan kişilerde, demir yüklenme riski nedeniyle 14 günden fazla beklemiş eritrosit süspansiyonları

### **2.1.2 Lökositten fakir eritrosit süspansiyonu (LFES):**

İnsan lökositlerinde bulunan ve yabancı moleküller ile mücadelede önemli rol oynayan HLA (human leucocyte antigen) sınıf I ve II molekülleri verici ve alıcı lökositleri arasında bir uyumsuzluk yaşanırsa, alıcıda şiddetli immün reaksiyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Bu immünizasyon, çoklu organ yetmezliğine bağlı mortalitesi yüksek otoimmün ve inflamatuvar bir süreci başlatır. Lökosit sayısı azaltılan eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarında bu immünizasyon riski azalmaktadır. Amerikan Kan Bankaları

Derneği standartlarına göre LFES; lökosit sayısının  $\leq 5 \times 10^6$  olduğu süspansiyonlardır. Bazı kan bankalarında filtrasyon ile lökosit azaltma rutin olarak uygulanmaktadır. Bu işlem sonrası eritrosit sayısı ortalama %15 azalmaktadır (7).

LFES transfüzyonu uygulanan kalp damar cerrahisi yoğun bakım hastalarında %5 olan çoklu organ yetmezliği ve mortalite oranının lökosit azaltılmamış eritrosit transfüzyonu yapılan olgularda %10'a kadar yükseldiği ifade edilmektedir (8). Kardiyak cerrahide 1-2 nite LFES transfüzyonu uygulanan hastalar ile hiç transfüzyon uygulanmayan hastalar arasında mortalite farkı olmadığı belirtilmektedir (9). Bir başka çalışmada ise, cinsiyet eşleşmesi yapılan ve LFES transfüzyonu uygulanan kardiyak cerrahi hastalarında mortalite oranının daha düşük olduğu saptanmıştır (10). LFES kullanıldığında azalan riskler:

- Febril reaksiyonlar
- Trombosit alloimmünizasyonu
- Akciğer hasarı (TRALI)
- Sitomegalovirus (CMV), insan T hücre lenfotropik virüs (HTLV-I/II), Toxoplazma gondii, Yersina enterokolitika ve Ebstein-Barr virüs kontaminasyonu

LFES transfüzyonu endikasyonları:

- Sık transfüzyon endikasyonu olan hastalar
- Kök hücre alıcıları
- Konjenital immün yetmezlik sendromları
- Akut, kronik lösemiler ve aplastik anemiler
- İntrauterin transfüzyon ve yenidoğan exchange transfüzyonu
- Gebeler, prematrler ve infantlar
- Kemik iliği ve organ nakli yapılan hastalar

**2.1.3. Yıkanmış eritrosit süspansiyonu:** Serum fizyolojikle tam kanın yıkanması sonucu lökosit, trombosit ve plazmanın önemli bir kısmının uzaklaştırıldığı süspansiyonlardır. Tam kan içinde eritrositler dışında yer alan lökosit, trombosit ve

plazma proteinleri birçok alerjik, anafilaktik, inflamatuvar transfüzyon reaksiyonlarından sorumludurlar. Eritrositlerin yıkanması bu reaksiyonları azaltır. Lökositlerin %85'i, plazmanın %99'u uzaklaştırılır. Ancak bu işlem sonrası %15-25 eritrosit kaybı da olur. Yıkama işlemi sonrası enfeksiyon riskine karşı süspansiyonun 24 saat içinde kullanılması gerekir. Başlıca kullanım endikasyonları; alerjik-anafilaktik reaksiyon hikâyesi olan hastalar, IgA eksikliği olan hastalar ve yenidoğan hasta gruplarıdır (11).

**2.1.4.İşinlanılmış eritrosit süspansiyonu:** Donör T lenfositlerine ait HLA sınıf I ve II antijenleri ile alıcı HLA antijenleri arasındaki uyumsuzluk özellikle duyarlı kişilerde şiddetli immün reaksiyonlara yol açabilmektedir. Donör T lenfositleri, alıcının HLA moleküllerini yabancı olarak tanıması sonucu immünkompetan hale gelirler. Eğer alıcının bu immünkompetan T hücrelerini reddetme gücü yetersiz ise donör T hücreleri alıcıda proliferasyona uğrar, granülosit ve trombositleri aktive eder, çoklu organ hasarına yol açan mediyatörlerin salınımı sonucu şiddetli immün reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) bu mekanizmaya bağlı çoklu organ yetmezlikleri ile seyreden mortalitesi yüksek kompleks bir sendromdur (12,13).

Hücresele kan ürünlerinin gama veya X ışınları kullanılarak T lenfositlerinin inaktive edilmesi işlemi, transfüzyonla ilişkili Graft Versus Host Hastalığı'nın (TİGVHH) önlenmesinde yararlı gibi görünmektedir. Yine Cesium 137 veya kobalt 60 ile ultraviyole ışınlama işlemi sonrası T lenfositler üzerindeki immünizasyona yol açan HLA molekülleri etkisiz hale gelebilmektedir. Özellikle deri, karaciğer ve bağırsak sisteminin tutulduğu TİGVHH, organ yetmezlikleri dışında tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlara bağlı gelişen enfeksiyonlar nedeniyle de yüksek mortaliteyle seyretmektedir. Işınlama işlemi ek maliyet gerektirir ve işlem süresi uzundur. Işınlama sonrası transfüzyonun 24 saat

içinde yapılması gereklidir. Hemolize yol açar, potasyum seviyesini yükseltir (14).

İşlenmiş eritrosit süspansiyonu endikasyonları:

- Konjenital immün yetmezlikler
- Allojenik kök hücre alıcıları
- Akut lösemiler, Nonhodgkin lenfoma
- İkinci derece akrabalarından alınan kanlar
- İntrauterin ve neonatal transfüzyon

**2.1.5.Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu:** Dondurma işlemi sırasında kristalleşmeyi engelleyen gliserol kullanılarak saklanan süspansiyonlardır. Kuzey Amerika'da eritrosit süspansiyonlarının %40'ı dondurulmuş olarak saklanmaktadır. Gliserol toksik olmamakla birlikte ozmotik basıncı artırarak intravasküler hemolize yol açabileceğinden transfüzyon öncesi süspansiyonun gliserolden ayrıştırılması gerekir (15).

Eritrosit süspansiyonunun dondurulma işleminin kanın donörden alındıktan sonraki 6 gün içinde transfüzyonunun yapılması gerekir. Bu şekilde dondurulan eritrosit süspansiyonları çözündürülüp gliserolden arındırıldıktan sonra normal depolanan eritrosit süspansiyonları ile aynı fizyolojik özellikleri gösterir. Yapılmış çalışmalara göre normal depolanmış ERT süspansiyonu ile dondurulmuş ERT süspansiyonları kullanılan hastalarda mortalite oranı açısından bir fark saptanmamıştır. Donmuş eritrosit süspansiyonunun dezavantajı çözünme sürecinin ortalama 40 dakika, degliserizasyon işleminin ise yaklaşık 1 saat sürmesidir (16).

Dondurulmuş eritrosit süspansiyonu endikasyonları:

- Toplumda nadir bulunan kan gruplarının gereğinde kullanılabilmesi için stoklanması
- Orak hücreli anemi, talasemi major gibi transfüzyon gereken hastalıklarda, alloantikör gelişmişse aynı vericiden alınan kanların dondurularak saklanması

- Elektif kardiyak cerrahi öncesi otolog transfüzyon amacıyla alınmış kanların, operasyonun ertelenmesi durumunda dondurularak saklanması

## 2.2. TROMBOSİT

**2.2.1. Trombosit süspansiyonu (TS):** Üç yöntemle elde edilir;

**a. Random trombosit süspansiyonu:** Bir ünite tam kandan hazırlanır. Toplam hacmi 30-50 mL olan bir ünite random trombosit süspansiyonunda yaklaşık  $50 \times 10^9$  trombosit bulunur. Yetmiş kilo bir hasta için ortalama 6-8 ünite gerektiğinden random trombosit süspansiyonunun pratikte kullanımını sınırlıdır.

**b. Havuzlanmış trombosit süspansiyonu:** Tek bir ünite 4-6 ünite random trombositin birleştirilmesiyle elde edilir. Toplam hacmi 200 mL kadar olan bir ünite random trombosit süspansiyonunun içeriğinde yaklaşık  $200 \times 10^9$  trombosit bulunur.

**c. Aferez trombosit süspansiyonu:** Donörden tek koldan alınan kanın santrifügasyon, filtrasyon veya adsorpsiyon tekniklerinden birisi ile trombositlerin ayrıştırılıp diğer koldan kanın donöre geri verilmesi ile elde edilir. Toplam hacmi 400 mL kadar olan bir ünite aferez trombosit süspansiyonunun içeriğinde yaklaşık  $300 \times 10^9$  trombosit bulunur. Bir ünite aferez trombosit 6-8 random trombosit eşdeğer trombosit içerir ve genellikle yeterli hemostazı sağlar.

- Maliyeti en düşük olan random trombosit, en yüksek olan ise aferez trombosit süspansiyonudur.
- Hastalar random ve aferez trombositte tek bir donör antijenine maruz kaldıklarından alloimmünizasyon riskleri aynıdır. Lökosit azaltılmamış havuzlanmış trombositte ise donör sayısı kadar farklı trombosit antijenine maruz kalındığından alloimmünizasyon riski daha yüksektir.

- Benzer durum donör sayısı içinde geçerlidir. Donör sayısı arttıkça enfeksiyon riski de artar.
- Random ve havuzlanmış trombositlerde lökofiltrasyon gerekiyken, aferez trombosit süspansiyonu elde edilirken lökositler de filtre edildiği için lökofiltrasyona gerek yoktur.

Trombosit süspansiyonlarının hangisinin tercih edilmesi gerekliliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HLA uygunluk testi yapılan süspansiyonların daha az alloimmünizasyona neden olduğu, diğer süspansiyonlar arasında ise bir fark olmadığı belirtilmektedir (17,18).

Aferez trombosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları:

- Sık trombosit transfüzyonu yapılan hastalar
- Daha önceki transfüzyonlarda alloimmünize olan hastalar
- Transfüzyonla bulaşan hastalıklardan korunması gereken immün sistem yetmezliği olan hastalar

Bütün trombosit süspansiyonları +20-24°C'de ajitatörde saklanır ve kullanım ömrü 5 gündür. Dondurma işlemi trombosit fonksiyonlarını bozmaktadır. Beşinci günden sonra trombosit aktivitesi %25 azalır. Süre uzadıkça enfeksiyon riski artar (19). Bununla birlikte trombosit süspansiyonlarının soğutularak 4°C'de kullanım ömrünün 20 güne kadar arttırılabileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur (20). ABO ve Rh uyumu gereklidir. Acil durumlarda ABO ve Rh uyumu aranmayabilir. Ancak bu durumlarda transfüzyon reaksiyonu gelişme insidansı, ABO ve Rh uyumlu trombosit süspansiyonlarına göre 1,5-2 kat artar (21). RhD pozitif trombosit, doğurganlık çağıında RhD negatif kadına verilirse, RhD alloimmünizasyon riskinden kaçınmak için anti-D uygulanmalıdır.

Trombosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları:

- Kemoterapi
- Aplastik anemi
- Radyasyon



- Otoimmün trombositopeni (yaşamı tehdit eden kanamada)
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)
- Trombotik trombositopenik purpura
- Hemodilüsyon, masif transfüzyon
- Trombosit fonksiyon bozuklukları (trombositopati)

Trombosit sayısına göre trombosit transfüzyonu endikasyonları:

- $10 \times 10^9/L$ 'den az olduğunda
- $10-20 \times 10^9/L$  arası:  $38^\circ C$  üzerinde ateş, sepsis, antibiyotik kullanılması, koagülasyon faktör eksiklikleri, heparin kullanım öyküsü, kemik iliği ve lomber ponsiyon, santral venöz kateterizasyon gibi işlemlerin yapılacak olması
- $20-50 \times 10^9/L$  arası: DİK, majör kanama varsa ya da büyük cerrahi girişim planlanması
- $50-100 \times 10^9/L$  arası: Kardiyak veya beyin cerrahisi gibi major operasyonlarda
- Profilaktik trombosit transfüzyonları önerilmemektedir.

**2.2.2. Dondurulmuş trombosit süspansiyonu:** Aferez trombosit süspansiyonu dondurulup  $-80^\circ C$ 'de depolanırsa 2 yıl boyunca kullanılabilir. Bu şekilde trombosit süspansiyonu acil durumlarda kullanılmak üzere saklanabilir. Ancak dondurma işlemi trombosit agregasyonu ve aktivitesini azaltır. Aktif kanaması olan hastalarda yeterli klinik etkinlik sağlanamayabilir (22).

**2.2.3. Işınlanmış trombosit süspansiyonu:** Random ve havuzlanmış trombosit süspansiyonlarında lökofiltrasyon yapılmadıysa, donör T lenfositleri immün sistemi yeteri kadar güçlü olmayan hastalarda immünkompetan hale gelebilmektedir. Işınlanmış eritrosit süspansiyonları bölümünde de anlatıldığı gibi bu immünkompetan T lenfositleri, alıcılarda alloimmünizasyona neden olabilmektedir. Bu nedenle özellikle allojenik ve immün yetersizliği olan hastalarda eritrosit dışında trombosit süspansiyonlarının da ışınlanarak T lenfositlerinin inaktive edilmesi gerekmektedir (23,24).

### **2.3.TAZE DONMUŞ PLAZMA**

Taze tam kandan aferez veya santrifüj yoluyla elde edilir. Eksi 25°C'den daha düşük ısılarda dondurulduğunda 3 yıl saklanabilir. Stabil (fibrinojen) ve labil pıhtılaşma faktörlerini (F5-F8), immünglobulinleri ve albümini içerir. Taze donmuş plazma (TDP) oda ısısında 4 saat, buzdolabında 24 saat bekletilebilir. Isıtılan TDP tekrar dondurulup kullanılamaz. Enfeksiyon riski ERT ile aynıdır. Bir ünite TDP 200-300 mL'dir ve koagülasyon faktörlerini %2,5 oranında artırır. ABO uyumu gereklidir. Rh uyumu tercih edilir ancak şart değildir.

Taze donmuş plazma endikasyonları:

- Kumadin kullanımına bağlı kanamalar. TDP transfüzyonu endikasyonları arasında bulunsa da acil ve hızla kumadin etkisinin geriye döndürülmesi gereken hastalarda TDP yerine protrombin konsantrelerinin kullanılması önerilmektedir. Yüksek miktarda TDP kullanılması volüm yüklenmesi ve tromboembolik risk artışına neden olabilmektedir (25).
- Trombotik trombositopenik purpura ve immün yetmezlikler
- Masif transfüzyon: Bu olgularda ERT/TDP oranının ne olması gerektiği konusunda tartışmalar sürmektedir. Çalışmalara göre oranın 1/1 veya 1/1,5 olması önerilmektedir (26,27).
- Vitamin K eksikliğine bağlı kanamalar
- Karaciğer yetmezliğine bağlı kanamalar
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)
- Antitrombin 3 eksikliği

### **2.4. KRİOPRESİPİTAT**

Taze donmuş plazmanın 1-6°C'de eritilmesi ve santrifüj ile ayrıştırılması sonucu elde edilir. İçeriği TDP ile aynı, ancak hacmi 10-15mL'dir. TDP gibi F8, F13, von Willebrand Faktör ve fibrinojen içerir. Enfeksiyon riski de TDP ile aynıdır,

dondurularak TDP gibi saklanabilir. Eksi 18°C'de 1 yıl saklanabilir. Çözöldükten sonra 6 saat içinde kullanılması gerekir. ABO uyumu aranır, ancak Rh uyumu gerekli değildir. Random veya havuzlanmış olarak bulunur. Havuzlanmış kriopresipitat süspansiyonları genellikle 5 donörden elde edilir. Enfeksiyon ve alloimmünizasyon riski donör sayısına bağılı olarak artar. Hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanılması gerekir. Beklemeyle pıhtılaşma faktörü seviyeleri azalır ve enfeksiyon riski artar ancak yapılan çalışmalara göre fibrinojen seviyesi 5 güne kadar korunabilmektedir (28).

Kriopresipitat süspansiyonları başlangıçta hemofili hastaları için geliştirilmiştir. Bugün ise daha çok majör kanamalı cerrahi operasyonlarda koagülopatinin düzeltilmesi ve fibrinojen replasmanı amacıyla kullanılmaktadır. Havuzlanmış ürünlerin enfeksiyon ve transfüzyon komplikasyonlarını arttırması nedeniyle, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin konsantre ürünleri geliştirilmiştir. Bu nedenle Avrupa'da kriopresipitat süspansiyonlarının kullanımı oldukça sınırlanmış olsa da (29), İngiltere'de kardiyak cerrahi ve travmaya bağılı kanamalarda kriopresipitat süspansiyonların kullanımı giderek artmaktadır (30). Günümüzde kriopresipitat süspansiyonlarının kullanımı tartışma konusudur (31).

Kriopresipitat süspansiyonu transfüzyon endikasyonları:

- Disfibrinojenemi
- Dissemine intravasküler koagölasyon
- Hemofili A, Hemofili B
- İnvaziv işlem uygulanacak ve kanaması olan aşağıdaki hastalar;
  - Fibrinojen <100 mg/dL
  - von Willebrand Hastalığı
  - F VIII veya F XIII eksikliği
  - Üremiye bağılı trombosit fonksiyon bozukluğu

## 2.5. GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU

Tam kandan aferez yöntemi ile elde edilir (buffy coat). İçeriğinde lökosit, eritrosit ve trombosit bulunur. Plazma eklenerek transfüzyona hazırlanır. Hazırlandıktan sonra oda ısısında muhafaza edilir ve 8 saat içinde kullanılması gerekir. İmmün sistemi zayıf nötropenik hastalarda kullanıldığı için, öncesinde GVHD'yi önlemek amacıyla ışınlama yapılmalıdır. Süspansiyon içinde eritrosit de bulunduğu için ABO ve RhD uyumu gereklidir (32).

Yüksek miktarlarda kullanılması gerektiği için maliyeti fazladır, hazırlanması zaman alır, alloimmünizasyon ve ciddi transfüzyon reaksiyonları gelişme riski yüksektir. Klinik yarar sağlayabilmesi için, süspansiyon içindeki granülositlerin yüksek oranda olması gerekir. Bu da vericilerin aferez işlemi öncesi, kortikosteroidler ve granülosit stimulanları ile granülositlerinin artırılması ile sağlanır. Bu durum da donörlerin hasta yakınları veya düzenli bağış yapanların olmasını zorunlu kılar. Klinik yararı ve donörlere aferez öncesi uygulanan işlemlerin etik yönü tartışmalı olmakla birlikte ciddi nötropeni hastalarında belirli endikasyonlar için faydalı görünmektedir. Bu hasta gruplarında enfeksiyonlara bağlı mortalite oranı %40 düzeyindedir (33,34).

Granülosit süspansiyonu transfüzyon endikasyonları:

- Ağır nötropenik hastada patojene uygun antibiyoterapiye rağmen 48 saat içinde yanıt alınamayan enfeksiyonlar
- Kemik iliği miyeloid hipoplazisi
- Ciddi nötropeni hastaları ( $<0,2-0,5 \times 10^9/L$ -  $<500/mcgL$ )
- Kronik granüloamatöz hastalıklar
- Septisemi
- Mortalite riski yüksek olan kemoterapi veya transplantasyona sekonder nötropeni

## Kaynaklar

1. Meledeo MA, Peltier GC, McIntosh CS, et al. Optimizing whole blood storage: hemostatic function of 35-day stored product in CPD, CP2D, and CPDA-1 anticoagulants. *Transfusion*. 2019; 59 (S2): 1549-59.
2. García-Roa M, Del Carmen Vicente-Ayuso M, Bobes AM, et al. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus* 2017; 15: 222-31.
3. Cap AP, Beckett A, Benov A, et al. Whole blood transfusion. *Mil Med* 2018; 1(183) (suppl\_2): 44-51.
4. Baron DM, Lei C, Berra L. Old, older, the oldest: red blood cell storage and the potential harm of using older red blood cell concentrates. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020; 33: 234-9.
5. Yao RQ, Ren C, Zhang ZC, et al. Is haemoglobin below 7.0 g/dL an optimal trigger for allogenic red blood cell transfusion in patients admitted to intensive care units? A meta-analysis and systematic review. *BMJ Open*. 2020 Feb 5;10:e030854.
6. Stussi G, Buser A, Holbro A. Red Blood Cells: Exchange, Transfuse, or Deplete. *Transfus Med Hemother* 2019; 46: 407-16.
7. Sharma RR, N. Marwaha. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus Sci* 2010; 4: 3–8.
8. Bilgin YM, Van de Watering LM, Eijnsman L, et al. Double blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation* 2004; 109: 2755–60.
9. Koster A, Zittermann A, Börgermann J, Gummert JF. No significant association between the transfusion of small volumes of leukocyte-depleted red blood cells and mortality over 7 years of follow-up in patients undergoing cardiac surgery: A propensity score matched analysis. *Anesth Analg* 2018; 126: 1469-75.
10. Bjursten H, Dardashti A, Björk J, et al. Transfusion of sex-mismatched and non-leukocyte-depleted red blood cells in cardiac surgery increases mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 223-32.
11. Almizraq RJ, Kipkeu BJ, Acker JP. Platelet vesicles are potent inflammatory mediators in red blood cell products and washing

- reduces the inflammatory phenotype. *Transfusion*. 2020; 60: 378-90.
12. Nelson KA, Aldea GS, Warner P, et al. Transfusion-related immunomodulation: gamma irradiation alters the effects of leukoreduction on alloimmunization. *Transfusion*. 2019; 59: 3396-404.
  13. Weinstock C, Schnaidt M. Human leucocyte antigen sensitisation and its impact on transfusion practice. *Transfus Med Hemother* 2019; 46: 356-69.
  14. Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep* 2018;10:7724.
  15. Lahmann JM, Sanchez CC, Benson JD, et al. Implications of variability in cell membrane permeability for design of methods to remove glycerol from frozen-thawed erythrocytes. *Cryobiology*. 2020 Jan 11. pii: S0011-2240(19)30138-5. doi: 10.1016/j.cryobiol.2020.01.006. [Epub ahead of print]
  16. Cap A, Badloe J, Woolley T, et al. The use of frozen and deglycerolized red blood cells. *Mil Med* 2018;1; 183 (suppl\_2): 52-4.
  17. Gavva C, Barroso J, Gernsheimer T, et al. Response to random apheresis platelets versus HLA-selected platelets versus pooled platelets in HLA-sensitized patients. *Transfusion*. 2019; 59: 2276-81.
  18. Tormey CA, Sweeney JD, Champion MH, et al. Analysis of transfusion reactions associated with prestorage-pooled platelet components. *Transfusion*. 2009; 49: 1242-7.
  19. Wagner SJ, Dy B, Young P, et al. Septic risk increases with apheresis platelet storage time. *Transfusion*. 2020; 60: 220-2.
  20. Stolla M, Bailey SL, Fang L, et al. Effects of storage time prolongation on in vivo and in vitro characteristics of 4°C-stored platelets. *Transfusion*. 2020; 60: 613-21.
  21. Malvik N, Leon J, Schlueter AJ, et al. ABO-incompatible platelets are associated with increased transfusion reaction rates. *Transfusion*. 2020; 60: 285-93.
  22. Six KR, Compennolle V, Feys HB. Platelet biochemistry and morphology after cryopreservation. *Int J Mol Sci* 2020 Jan 31; 21. pii: E935.
  23. Moncharmont P. Platelet component transfusion and alloimmunization: Where do we stand? *Transfus Clin Biol* 2018; 25: 172-8.

24. Cid J. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with pathogen-reduced platelets with amotosalen and ultraviolet A light: a review. *Vox Sang* 2017;112: 607-13.
25. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016; 116:879-90.
26. Nederpelt CJ, El Hechi MW, Kongkaewpaisan N, et al. Fresh frozen plasma-to-packed red blood cell ratio and mortality in traumatic hemorrhage: Nationwide analysis of 4,427 patients. *J Am Coll Surg*. 2019. pii: S1072-7515 (19) 32181-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.10.012. [Epub ahead of print]
27. Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, et al. Association between ratio of fresh frozen plasma to red blood cells during massive transfusion and survival among patients without traumatic injury. *JAMA Surg* 2017; 152: 574-80.
28. Lokhandwala PM, O'Neal A, Patel EU, et al. Hemostatic profile and safety of pooled cryoprecipitate up to 120 hours after thawing. *Transfusion*. 2018; 58: 1126-31.
29. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth* 2014;113:922-34.
30. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, et al. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol* 2018; 181: 54-67.
31. Novak A, Stanworth SJ, Curry N. Do we still need cryoprecipitate? Cryoprecipitate and fibrinogen concentrate as treatments for major hemorrhage-how do they compare? *Expert Rev Hematol* 2018; 11: 351-60.
32. West KA, Conry-Cantilena C. Granulocyte transfusions: Current science and perspectives. *Semin Hematol* 2019; 56: 241-7.
33. Berlin G, Cherif H, Knutson F et al. Granulocyte transfusion—when and how should it be used? *Lakartidningen*. 2018; 20: 115
34. Klein K, Castillo B. Historical perspectives, current status, and ethical issues in granulocyte transfusion. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47: 501-7.





## **BÖLÜM.3- TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI VE TEDAVİ**

**Uzm. Dr. Özlem YAKUT ÖZDEMİR**

Transfüzyon uygulanırken ya da sonrasında ortaya çıkan istenmeyen her türlü etki transfüzyon reaksiyonu veya komplikasyonu olarak adlandırılır. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %15'ine hastanede kaldıkları süre boyunca kan transfüzyonu yapılmaktadır. Transfüzyon sonrası ortaya çıkan reaksiyonlarının çoğu hafif seyrederken, yaklaşık %1'inde ciddi advers reaksiyonlar görülmektedir (1). Nadiren 1/200.000-420.000 transfüzyon ölümlü sonuçlanabilir (2). Bu nedenle transfüzyon reaksiyonlarının belirtileri ve yönetiminin kan transfüzyonu uygulayan sağlık çalışanları tarafından iyi bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması, zamanında fark edilerek uygun tedavinin yapılması önemlidir.

Transfüzyon reaksiyonu geliştiğinde, öncelikle transfüzyon durdurulmalı, semptomlara yönelik tedavi uygulanmalı, kardiyak, renal ve solunum fonksiyonlarını korumak amacıyla destek tedavisine başlanmalıdır. Kan ürününün üzerindeki etiket ile hasta bilgileri mutlaka karşılaştırılmalı ve ilave testlerin yapılabilmesi için ilgili kan merkezine haber verilmelidir (2).

Transfüzyon reaksiyonları genel olarak immünolojik ve immünolojik olmayan reaksiyonlar olarak sınıflandırılır (3).

### **I.İMMUNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI**

#### **1. Akut transfüzyon reaksiyonları**

1.1. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları (AHTR)

1.2. Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR)

- 1.3. Allerjik transfüzyon reaksiyonu (hafif veya anafilaktik)
- 1.4. Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TİAAH)

## **2. Geç transfüzyon reaksiyonları**

- 2.1. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR)
- 2.2. Transfüzyonla ilişkili Graft Versus Host Hastalığı (TİGVHH)
- 2.3. Post transfüzyon purpura
- 2.4. Transfüzyonla ilişkili immün modülasyon (TİİM)

## **II. İMMUNOLOJİK OLMAYAN REAKSİYONLAR**

1. Septik reaksiyon
2. Hipotansif reaksiyon
3. Non-immün hemoliz
4. Transfüzyonla ilişkili dolaşimsal sıvı yüklenmesi
5. Hemosiderozis
6. Masif transfüzyon komplikasyonları
7. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar

## **I.İMMUNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI**

### **1. Akut immün transfüzyon reaksiyonları**

**1.1. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR):** Kan transfüzyonlarının yaklaşık %1'inde görülen ciddi reaksiyonların %5'ini hemolitik transfüzyon reaksiyonları oluşturmaktadır (1). İmmünolojik akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının en sık nedeni ABO uyumlu olmayan eritrosit transfüzyonu olsa da, Jka, K ve Fya antikorlarına bağlı olarak da görülebilmektedir (2). Nadiren, trombosit veya taze donmuş plazma gibi kan ürünleri de çok az miktarda eritrosit veya eritrosit antikorları içerdikleri için bu reaksiyona neden olabilir. Her iki durumda da alıcı plazmasında bulunan IgM grubu doğal antikorların, donör eritrositlerindeki

antikorla birleşmesi sonucu kompleman aktivasyonu meydana gelir ve oluşan membran atak kompleksler (C5-C9) eritrosit membranlarında çok sayıda por oluşturarak intravasküler hemolizi başlatır. Antijen-antikor birleşmesi spesifik olmasına rağmen, aktive olmuş kompleman moleküllerinin eritrositlere bağlanması nonspesifik olduğundan hem transfüze edilen uygunsuz eritrositler hem de hastanın kendi eritrositleri hemolize uğrar (2,3). Ortaya çıkan fazla miktardaki serbest hemoglobinin, plazma albümin, haptoglobinin ve hemopeksin'in bağlanma kapasitesini aşarak hemoglobinemiyi ve hemoglobüriye yol açar. Renal vazokonstriksiyon ve akut tübüler nekroz sonucu böbrek yetmezliği görülebilir (4). Kompleman aktivasyonu sonucunda C3a ve C5a gibi daha potent anafilatoksinler mast hücrelerini aktive eder ve histamin, serotonin, bradikinin gibi vazoaaktif aminler salınır. Bunun yanında ortaya çıkan proinflatuar sitokinler ve kemokinler (tümör nekroz faktör-A ve interlökin-8) sonucunda sistemik bir inflammatuar yanıt gelişir. Ayrıca, bradikinin ve kallikrein sistemlerinin aktivasyonu ile pıhtılaşma yolları da aktive olur. Permeabilite artışı, vazodilatasyon, hipotansiyon ve ateşin yanı sıra yaygın DIK, şiddetli olgularda çoklu organ yetmezliği, şok ve ölüm görülebilir (4,5).

Ölümlerin çoğu 200 mL veya üzerinde uyumsuz kan transfüzyonu yapılması ile ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda 25 mL kadar küçük hacimler bile ölümcül olabilir. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının ciddiyeti, anti-A antikorlarının, anti-B antikorlarının veya her ikisinin de alıcının plazmasındaki titresinin yüksekliği, verilen kanın miktarı ve transfüzyon hızı ile ilgili olabilir. Laboratuvar testleri reaksiyonun ciddiyetini öngörememektedir (5).

Uyumsuz kan transfüzyonu sonrasında görülen en sık semptom ani başlangıçlı ateştir (%80). Hipotansiyon, huzursuzluk, titreme, dispne, göğüs ağrısı, sırt ve bel ağrısı, taşikardi diğer başlıca semptomlardır. Anestezi altındaki

hastalarda yaygın sızıntı şeklinde kanama artışı, idrar renginde koyulaşma (hemoglobinüri) görülmesi uyarıcı olmalıdır. Transfüzyon sırasında hastalarda beklenmedik değişiklikler veya vital bulgularda farklılıklar olabileceği düşünülerek hastalar bu süre boyunca izlenmeli ve akut bir reaksiyon geliştiğinde işlem derhal durdurulmalıdır (6). Hastanın transfüzyon yapılan damar yolu dışında bir venden alınan kan örneğiyle birlikte, transfüze edilen kan, kan bankasına gönderilerek kayıtlar kontrol edilmeli, kan grupları tayini ve çapraz karşılaştırma testleri tekrarlanmalıdır. Akut immün hemolitik transfüzyon reaksiyonu tanısı, klinik bulgular ve serolojik uyumsuzluğun gösterilmesiyle konur. Hemolizi belirlemek için kan ve idrar örneği alınarak bazı laboratuvar tetkikleri istenmelidir (Hb, trombosit, LDH, bilirubin, haptoglobin, Coombs testi, hemoglobinüri, aPTT, PT, fibrinojen düzeyi, D-dimer). Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonunda hastanın direkt Coombs testi pozitif, LDH yüksek, haptoglobin düşük, hemosiderinüri, hemoglobinüri görülür ve indirekt bilirubin yüksektir. Hastanın kayıtları, istek formları, kan tüpleri ve torbaları incelenir.

Tedavide temel hedef hipotansiyonun düzeltilmesi ve yeterli renal kan akımının sağlanması olmalıdır. İdrar çıkışının 0,5 - 1 mL/kg/saat üzerinde tutulması amacıyla izotonik sıvı ile intravenöz hidrasyon yapılması önerilir. Genellikle mannitol uygulamasını destekleyen yeterli kanıt yoktur ve özellikle anemisi, sınırlı kalp rezervi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ek diüretik uygulaması (40 mg İV furosemid bolus, ardından hipotansiyon yoksa 10-40 mg/saat dozunda sürekli infüzyon) diüreze yardımcı olur. Alkali diürez amacıyla idrar pH>6,5 olacak şekilde bikarbonat infüzyonu uygulanabilir. Hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları sık görülür ve hızla düzeltilmesi gerekir. Hipotansiyon durumunda vazopressör desteği amacıyla dopamin infüzyonu (2-10 µg/kg/dk) yaygın olarak kullanılır. Yaygın DİK ve şiddetli kanaması olan hastalarda taze donmuş

plazma, kriopresipitat ve trombosit infüzyonları gerekebilir (trombosit sayısı>20.000/mm<sup>3</sup>, INR<2, fibrinojen>100mg/dL olacak şekilde) (5). Böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda hemodiyaliz gerekebilir. Tedavide yüksek doz glukokortikoidlerin, immünglobulinin rutin kullanımını veya plazma değişimini destekleyen kanıt yoktur. Bununla birlikte, mutlak kan transfüzyonu yapılması gereken ancak nadir görülen antikorların varlığına bağlı olarak uyumsuzluk saptanan iki olguda, transfüzyon öncesi ve 24 saat sonrasında glukokortikoid (100 mg hidrokortizon) ve transfüzyondan hemen önce ve 2-3 gün boyunca İV immünglobulin (1,2-2g/kg) kullanılarak transfüzyon uygulandığı ve sorun yaşanmadığı bildirilmiştir (7). Uyumsuz kan transfüzyonuna bağlı akut hemolitik reaksiyonlar birçok durumda korkutucu ve potansiyel olarak ölümcül olmasına rağmen, çoğunlukla kendiliğinden sınırlanır.

Hemolitik reaksiyonların önlenmesinde transfüzyon öncesi gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir. Kan örnekleri alınırken ve kan transfüzyonu yapılırken mutlaka kimlik doğrulaması ve kan ürünü etiket kontrolü yapılması, kan ürünlerinin uygun koşullarda saklanması gereklidir.

**1.2. Febril non-hemolitik reaksiyon (FNHR):** En sık görülen transfüzyon reaksiyonudur. Transfüzyon uygulanırken veya 2 saat sonrasına kadar vücut ısısında en az 1°C artış olması durumunda bundan şüphelenilir. Geçici hipertansiyon, üşüme, titreme, baş ağrısı, bulantı-kusma eşlik edebilir. Bu reaksiyona, kan ürünündeki lökositler ve bu lökositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler neden olur (8). Trombosit transfüzyonlarında daha sık görülmektedir. Daha önceki gebelikler ve multipl transfüzyonlara bağlı alloimmünizasyon görülme sıklığını artırır. Ateş varlığında, transfüzyon hemen durdurulmalı, hasta enfeksiyon belirtileri veya hemoliz açısından değerlendirilmeli, laboratuvar tetkikleriyle hemoliz ve enfeksiyon dışlanmalıdır. Özellikle

trombosit verilen hastalarda, septik transfüzyon reaksiyonu riski daha yüksek olduğundan dikkatli olunmalıdır (9).

FNHR tanısı kesinleştğinde antipiretik ilaçlar verilerek aynı ünite ile transfüzyona devam edilebilir. Transfüzyon öncesi antipiretiklerle premedikasyon, çoğu hastada reaksiyon oranını azaltmaz ancak mevcut hastalığı nedeniyle ateşi olan kişilerde transfüzyon öncesi antipiretik ilaçlar kullanılabilir (9).

Önlenmesinde, özellikle eritrosit depolanmasından önce yapılan lökosit filtrasyonu en etkili yöntemdir. Depolanan kanda bulunan lökositler depolanma süresince de sitokin salgılayabilir ve bu sitokinler filtrelerden geçerek ateşe yol açabilir. Bu nedenle depolama öncesi lökosit filtrasyonu yapılması FNHR'u önlemede en etkili yöntem olarak görülmektedir (2,3).

**1.3. Alerjik ve anafilaktik reaksiyon:** Alerjik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyon uygulandıktan sonra ilk 4 saat içerisinde ortaya çıkar ve %1-3 oranında görülür. Her tip kan ürünü verilmesi sonrasında görülebilirse de en sık trombosit transfüzyonları ile ilişkilidir (302/100,000 trombosit ünitesi) (10). Alerjik reaksiyonların donör plazmasında bulunan proteinlere ve plazmada bulunan ilaç, gıda ve diğer maddelere karşı oluşan antikorlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonu sonucunda salınan histamin gibi maddeler semptomlara neden olur (11). Bu reaksiyonların çoğu kızarıklık, kaşıntı, ürtiker ve lokalize anjiyoödem gibi hafif bulgularla karakterizedir. Sadece deri semptomları görülen hafif alerjik reaksiyonlarda H1 antihistaminik uygulamasıyla (örneğin, difenhidramin) semptomatik rahatlama sağlanabilir. Eğer semptomlar düzelse aynı ünite ile transfüzyona devam edilebilir. Ancak semptomlar tekrarlarsa veya ilave semptomlar ortaya çıkarsa o ünite ile transfüzyonun durdurulması gerekir (6).

Anafilaktik reaksiyonlar tipik olarak, IgA eksikliğiyle birlikte IgA antikoru olan bir hastaya, IgA düzeyi normal olan bir donörden alınan kan ürününün verilmesi sonucunda ortaya çıkar. Gebelik veya daha önceki transfüzyonlar nedeniyle sensitizasyon gelişmiş olabilir. Çok nadir görülür (8/100,000 ünite) ve ortaya çıktığında acil intramüsküler adrenalin uygulanmasını gerektirir. Tedavide bronkodilatörler ( $\beta_2$  adrenerjik agonist; salbutamol), İV glukokortikoidler (hidrokortizon, metilprednizolon), İV antihistaminikler (ranitidin) uygulanabilir (12).

Alerjik transfüzyon reaksiyonu öyküsü olan hastalar, sonraki transfüzyonlarında yakından izlenmelidir. Öncesinde hafif alerjik transfüzyon reaksiyonu olan hastalarda, antihistaminiklerin veya glukokortikoidlerin rutin profilaksi de kullanımına dair kesin bir kanıt yoktur. Ancak klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Orta-şiddetli alerjik transfüzyon reaksiyonları olan hastalar saptanmalı ve bu konuda bilgilendirilmelidir. Santrifüjleme veya yıkama yoluyla fazla miktarda süpernatanın uzaklaştırılması reaksiyonların ciddiyetini azaltabilir (6).

Anafilaktik transfüzyon reaksiyonu öyküsü olan hastalarda serum protein eksikliğinin (IgA ve haptoglobin gibi) ve diğer alerjilerin dışlanması gerekir. Anti-IgA antikoruyla birlikte IgA eksikliği olan bir hastada anafilaktik reaksiyon öyküsü yoksa IgA eksik veya yıkanmış kan bileşenleri kullanılabilir ancak bunu destekleyen kanıtlar yeterli değildir (6).

**1.4. Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı:** Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TİAAH), transfüzyondan sonraki ilk 6 saatte ortaya çıkan kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve hipoksemi gelişimi ile karakterizedir. Transfüzyon yapılan hastalarda verilen kan ürünü başına insidansı %0,02-1,12 iken yoğun bakım hastaları gibi kritik hastalarda %5-8'e yükselir (13). Oda havasında  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg veya  $\text{SpO}_2 < \%90$ , akciğer

grafisinde bilateral infiltratif değişiklikler, akciğer ödemi (pulmoner arteriyel oklüzyon basıncı  $\leq 18$  mm Hg veya santral venöz basınç  $\leq 15$  mmHg) ve akut akciğer hasarı için başka bir risk faktörü olmaması tanı koymada yardımcıdır. Klinik olarak dispne, ateş, hipotansiyon, hipoksi, lökopeni, trombositopeni görülebilir. Dispne, taşipne ve hipoksemi, artmış pulmoner vasküler geçirgenliğin bir sonucudur. Bazen, kan ürünü transfüzyonuna bağlı olarak gelişen hipokseminin, transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesi veya pulmoner ödemden kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek zor olabilir (14).

Tek başına anti-HLA (insan lökosit antijeni) veya anti-HNA (insan nötrofil antijeni) antikoları TİAAH'a neden olabileceği düşünülse de çoęu olgunun iki şekilde meydana geldiği varsayılır. Birincisi, pulmoner endotelin aktivasyonuna neden olan ve akciğerdeki nötrofillerin aşırı çalışmasına ve sekestrasyonuna yol ačan klinik bir durum olduğu düşünülür. Yüksek IL-8 (İnterlökin 8) düzeyi, karaciğer cerrahisi, kronik alkol kullanımı, şok, mekanik ventilasyon sırasında yüksek peak hava yolu basıncı, sigara ve pozitif sıvı dengesi bu durumun risk faktörleri arasındadır. İkincisi ise, endotel hasarı ve sonrasında akut akciğer hasarına neden olan önceden aktive olmuş nötrofilleri içeren kan ürünü transfüzyonundan kaynaklanır. Nötrofil sekestrasyonu ve aktivasyonu transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarının gelişiminde yer aldığından, alıcının nötrofil sayısı ve fonksiyonu TİAAH gelişiminde önemli rol oynar (15).

TİAAH'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Tüm hastalara oksijen desteği vermek gereklidir ve %70-90 hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir. ALI ve ARDS tedavisiyle benzer şekilde akciğer koruyucu ventilasyon ve restriktif sıvı tedavisi uygulamak gerekir. Hipotansiyon gelişirse inotropik ajanlar-vazopressör desteği gerekebilir. Akciğer hasarı aşırı sıvı yüküne bağlı olmadığından diüretik uygulanması doğru değildir. Erkek donörlerin kullanılması, özellikle kadın aferez



trombosit donörlerinin hamilelikten sonra HLA/HNA antikorları için yeniden taranması ve kan ürünü toplanmasında alınacak önlemler ile TİAAH gelişme riski önemli ölçüde azaltılabilir (14).

## **2. Geç immün transfüzyon reaksiyonları**

**2.1. Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu:** Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının (GHTR) insidansı 1/2500'dir, ancak orak hücreli anemisinde bu oranın %11'e kadar yükseldiği görülür (16). Kan transfüzyonları ABO ve Rh uygunluğuna göre yapılmasına rağmen transfüzyon sırasında çok sayıda yabancı antijen içeren minör kan gruplarına sahip eritrositler de verilmektedir. Bunların antijenik gücüne ve hastanın immün yanıtına göre alloantikorlar ortaya çıkabilir. Eritrosit alloantikorlarının %25'i insanlarda oluştuğundan sonraki 10 aylık sürede standart laboratuvar testleriyle saptanamaz. Genellikle önceki gebelikler veya transfüzyon uygulamaları sonucu oluşan bu alloantikorların titreleri, zamanla rutin antikor tarama testleri ile saptanamayan düzeylere düşer. Ancak aynı antijenle tekrar karşılaşmaları sonrası tekrar üretilirler ve bu duruma anamnestic antikor yanıtı adı verilir. Antijene yeniden maruz kalma, transfüzyondan 24 saat ile 28 gün sonra eritrosit antikor titrelerinde artışa neden olur. En sık Kidd (Jk) ve Rh antijenlerine karşı gelişen antikorlar, sıklıkta da anti-Kell ve anti-Duffy antikorları geç hemolitik transfüzyon reaksiyonundan sorumludur. Genellikle IgG yapısında olan bu antikorlar ile C3 düzeyine kadar kompleman aktivasyonu olur, karaciğer ve dalakta bulunan makrofajlar tarafından eritrositler fagosite edilirler. GHTR'da hemoliz ekstrasvasküler alanda olduğu için sistemik bir inflamatuvar yanıt görülmez. Olguların büyük bölümünde hemolizle ilgili hiçbir klinik bulgunun görülmediği, sadece laboratuvar testlerinde bu antikorların saptanabildiği serolojik bir reaksiyon ortaya çıkar (2).

Kan transfüzyonu sonrasında hemoglobinde beklenen artışın olmaması veya hemoglobin düzeyinin azalması, indirekt bilirubin artışı veya direkt Coombs testi pozitifliği genellikle alloantikör varlığını gösterir. Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının en belirgin klinik özellikleri arasında koyu renkli idrar veya sarılık (%45-50) bulunur. Bunların yanında ateş, göğüs, karın veya sırt ağrısı, dispne ve titreme de görülebilir. Orak hücre hastalığı olan hastalarda bu bulguların görülmesi, ilk olarak veno-oklüzif ağrılı krizi akla getirirse de gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu tanısı atlanmamalıdır. Tanının doğrulanması için direkt Coombs testi (DAT), periferik yayma, haptoglobulin ve hemoglobin düzeyi, idrar tahlili, LDH, serum biliüribin düzeyi, böbrek fonksiyon testleri görülmelidir. Kan grubu tayini ve antikor taraması tekrarlanmalıdır.

Çoğu hastada, istenen hemoglobini korumak için tekrar transfüzyon yapılması dışında ek tedavi gerekli değildir. Bir hastada spesifik bir antikor varlığı tanımlandığında, gereklilik halinde, o antijenin bulunmadığı bir kan ünitesi ile transfüzyon yapılmalıdır (3).

## **2.2. Transfüzyon İlişkili Graft Versus Host Hastalığı:**

TİGVHH reaksiyonu, çok nadir görülmesine karşın mortalitesi oldukça yüksektir. Verilen kan ürünündeki (tam kan, eritrosit, trombosit, granülosit, taze plazma), canlı T lenfositlerin alıcının doku antijenlerini yabancı olarak tanıması ve reaksiyon vermesi sonucu oluşur. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar, ciddi hücrel immün yetmezliği olanlar, yenidoğanlar gibi immünitesi zayıf olanlar risk altındadır (17). Bu durumda verilen kan ürünündeki T lenfositleri alıcının dokularına, özellikle kemik iliğine yerleşir, çoğalır ve alıcının dokularını yabancı olarak algılayıp hasar vermeye başlar. Alıcı-verici arasındaki HLA doku antijenleri benzerliği nedeniyle akrabalar arasında yapılan transfüzyonlarda da benzer bir

risk bulunur. Bu nedenle akrabalar arasında transfüzyondan kaçınmak gerekir (18).

Semptomlar transfüzyondan 5-10 gün sonra ortaya çıkar ve genellikle eritematöz makülopapüler döküntü, ateş, karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusmadan oluşur. Laboratuvar testlerinde pansitopeni, karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolit bozuklukları olduğu görülür. Etkilenen bölgeden alınan deri biyopsisi tanıya yardımcı olabilir. Kemik iliği biyopsisinde belirgin olan tam kemik iliği aplazisi, genellikle transfüzyondan sonraki 21 gün içinde gelişir. TİGVHH, kemik iliği yetmezliği ve gelişen sekonder enfeksiyonlar nedeniyle çoğunlukla ölümcül seyreder (19).

Tedavi sadece destekleyicidir. Mortalite oranı %80'lerde seyretmektedir. Bu duruma eritrosit, trombosit ve granülosit süspansiyonları ve taze plazma gibi canlı lökosit içeren kan ürünleri yol açar. Taze donmuş plazma ve kriopresipitat canlı lenfosit içermez ve TİGVHH riski taşımaz. Depolama sırasında kandaki lenfositler giderek canlılıklarını kaybeder. Kan ne kadar taze ise risk o kadar fazladır (2,3).

Transfüzyonla ilişkili GVHH önlemede lökosit filtreleri çok etkili değildir ancak kan ürünlerinin gama veya X-ışınları ile ışınlanması lenfositlerin çoğalma yeteneğini azaltarak daha etkili olabilir (2).

**2.3. Post transfüzyon purpurası:** Post transfüzyon purpurası (PTP), eritrosit veya trombosit transfüzyonundan 5-12 gün sonra gelişen ağır bir trombositopeni ( $<10.000/mm^3$ ) olarak tanımlanan nadir bir reaksiyondur. Tipik olarak yakın zamanda eritrosit veya trombosit transfüzyon öyküsü olan orta veya ileri yaştaki kadınlarda görülür. Diğer bulguları arasında yaygın purpura, mukozalarda kanama ve ciddi vakalarda intrakraniyal kanama ve ölüm sayılabilir (20). PTP gelişen hastalarda, transfüzyon yapılması sonrası, sekonder veya anamnestik bir immün yanıt ortaya çıkar ve spesifik insan trombosit

antijenlerine (HPA) yönelik antikor titreleri artar. Hastaların çoğunda gebelik veya transfüzyon öyküsü mevcuttur. Genellikle önceki gebeliği sırasında alloimmünize olan HPA-1a antijeni negatif bireylerde (toplumun %2'si) görülür. İleri yaş, trombosit transfüzyonu, çoklu transfüzyonlar ve komorbiditelerin varlığı da diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (21).

Tanı, trombosit spesifik alloantikorların saptanmasıyla doğrulanır. Tedavi edilmeyen vakalarda trombositopeni 7-28 gün devam eder. Bu süreçte hastaların %10-15'i intrakraniyal kanama nedeniyle kaybedilebilir. Tedavi daha çok destekleyicidir. Yüksek doz İV immünoglobulin (IVIG), steroidler veya plazma değişimi tedavide kullanılan yöntemlerdir. IVIG tedavisi ile %85 oranında yanıt alınır ve 2-5 gün içinde trombosit sayısı  $100.000 /\text{mm}^3$  üzerine yükselir. Trombosit transfüzyonuna genelde yanıt alınmaz ancak yakın zamanda operasyon geçirmiş ve kanaması olan hastalara IVIG yanıtı ortaya çıkıncaya kadar verilebilir. Akut trombositopenik fazdaki bir hastada antijen negatif donörlerden alınan trombosit konsantrelerinin, rasgele donörlerden alınanlardan daha etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur (2,3).

PTP'nın tekrarının önlenmesi için yıkanmış veya HPA uyumlu donörlerden veya olog transfüzyondan elde edilmiş trombosit ve eritrositler ile lökosit azaltılmış kan ürünleri kullanımı önerilebilir. Hasta daha sonraki transfüzyonları konusunda bu açıdan mutlaka bilgilendirilmelidir (22).

#### **2.4. Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon (TiİM):**

Transfüzyon sonrası alıcı immün sisteminde oluşan değişiklikleri ve bunların etkilerini tanımlar. Temel nedenleri ve oluş mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Depolama sırasında kan ürünüde biriken immünolojik mediyatörlerin buna neden olduğu düşünülmektedir.

Bunların mononükleer hücreler, bunlardan salgılanan biyolojik yanıt düzenleyicileri ve HLA sınıf I gibi bazı moleküller olabileceği belirtilmektedir. Çoğunlukla donöre ait mononükleer hücreler ve bunlara ait ürünler suçlanmaktadır. Bu durum ilk kez 1973 yılında, böbrek nakli bekleyen hastalara yapılan transfüzyonların greft ömrü üzerindeki olumlu etkilerinin görülmesiyle tanımlanmış ve bu dönemde böbrek hastalarına transplantasyon öncesi transfüzyonlar rutin olarak uygulanmıştır. Daha sonra allojenik kan transfüzyonlarının kanser nökslerini ve postoperatif bakteriyel enfeksiyonları arttırdığı, bazı otoimmün hastalıkların ise şiddetini azalttığı görülmüştür. Transfüzyonun immün sistemi üzerine her zaman olumlu etki yaratmayacağına anlaşılmaya başlanmasıyla gereksiz kan ürünü uygulamalarında kaçınmak gerektiğinin önemi ortaya konmuştur.

Kan ürünlerinin lökositlerden arındırılmaları (lökosit filtrasyonu) çoğu olguda TİİM tablosunu engelleyebilir, ancak filtrasyon ile engellenemeyen bazı çözünen moleküllerin de tablonun oluşumunda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (3,23).

## **İMMUNOLOJİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI**

### **1. Septik transfüzyon reaksiyonları ve bakteriyel kontaminasyon**

Septik reaksiyonlar genellikle transfüzyondan sonraki 4 saat içinde meydana gelir. Bakteriyel kontaminasyonun trombosit transfüzyonuyla çok daha yaygın olduğu düşünülmektedir. En sık görülen bulgular; ateş, titreme, hipotansiyon ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ile ilişkili diğer belirtilerdir. Transfüzyonla bulaşan bakteriyel enfeksiyonun kesin tanısı, aynı mikroorganizmanın verilen kan ürününden ve hastadan izole edilmesi ile konur. Ancak klinik şüphe

varlığında hastanın kültüründe üreme olmasa da transfüzyon yapılan üniteden bakteri izole edilmesi yeterlidir. Antibiyotik başlamadan önce hastadan kan kültürleri alınmalı, yakın zamanda transfüze edilen kan ürünleri gram boyama ve kültürle kontaminasyon açısından değerlendirilmelidir (24).

Kan ürünlerinin bakteriyel kontaminasyonunu azaltmaya yönelik önlemler arasında, donör taraması ve kan alınmadan önce uygun cilt dezenfeksiyonu, alınan ilk 10-50 mL kanın atılması sayılabilir. Trombositler oda sıcaklığında saklandığı için, bakteriyel kontaminasyon açısından en yüksek riske sahip kan ürünüdür (1/3000-5000) (25). Ultraviyole ışık kullanan patojen redüksiyon sistemleri; virüsleri, bakterileri ve parazitleri etkisiz hale getirir. Trombositler için bu sistemlerin kullanımlarının septik transfüzyon reaksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir (26).

## **2. Hipotansif reaksiyonlar**

Akut hipotansif transfüzyon reaksiyonları nadir görülür ve transfüzyonun başlamasından sonra 15 dakika içinde sistolik veya diyastolik kan basıncında 30 mm Hg'den fazla düşüş olması, transfüzyon durdurulduktan sonra hızla düzelmesi (10 dakikak içinde) ile tanı konur (27). Akut hipotansiyon, akut hemolitik reaksiyonlar, anafilaksi, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TIAAH) ve sepsis gibi diğer transfüzyon reaksiyonlarında da görülen bir durum olsa da, izole hipotansiyon varlığının farklı bir patofizyolojiye sahip olduğu kabul edilmiştir. Çok sayıda olguda hipotansif transfüzyon reaksiyonları, negatif yüklü lökosit filtreleri ve hastaların anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (28). Hipotansiyonun, koagülasyon kaskadının intrinsek yolunun aktivasyonu ile bradikininin üretimi ve bunun aktif metaboliti des-Arg 9-bradikininin salınması sonucu oluşan

vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (29).

Hipertansiyonu olan, ACE inhibitörü kullanan hastalarda hipotansif reaksiyonların görülme olasılığı daha yüksektir. Transfüzyon durdurulmalı ve hemen klinik değerlendirme yapılarak destekleyici tedavi başlanmalıdır. Hipotansiyon, tipik olarak transfüzyon durdurulduktan sonra düzelir ve nadiren vazopressör tedavi gerekir. Semptomlar tekrarlayabileceğinden aynı kan ile transfüzyona devam edilmesi önerilmez (29).

### **3. Non- immün hemoliz**

İmmun olmayan akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları, kan ürününün hipoosmolar bir solüsyonla (%5 dekstroz gibi) veya ilaçlarla birlikte uygulanması, kanın yanlış depolanması, fazla ısıtılmış kanın verilmesi gibi nedenlerle eritrositlerin antikor dışındaki faktörler tarafından hemolize uğramasıyla meydana gelir. Küçük delikli iğneler veya lökosit filtreleri ile basınçlı olarak kan transfüzyonu yapılması eritrositlerin mekanik olarak parçalanmasına neden olabilir. Otoimmün hemolitik anemiler ve ilaca bağlı hemolitik anemiler transfüzyonla daha da kötüleşebilir (30).

### **4. Transfüzyon ilişkili dolaşımsal yük/sıvı yüklenmesi**

Transfüzyonla ilişkili dolaşımsal yüklenme %1-8 oranında görülen az bilinen bir reaksiyondur. Tanı konulabilmesi için transfüzyondan sonraki 6 saat içinde solunum sıkıntısı, beyin natriüretik peptid (BNP veya NT-pro-BNP) düzeyinin artması, santral venöz basınç artışı, sol kalp yetmezliği, pozitif sıvı dengesi, pulmoner ödem kriterlerinden üçünün ortaya çıkması veya akut alevlenmesi gerekir.

Genellikle fazla miktarda veya hızlı kan transfüzyonu uygulanmasından kaynaklanır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, böbrek yetmezliği (özellikle diyalize giren hastalar),

önceden var olan fazla sıvı yükü, kardiyak disfonksiyon bulunur. Ayırıcı tanı da transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, septik transfüzyon reaksiyonu ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu düşünülmelidir (2). Transfüzyonla ilişkili dolaşım aşırı yüklenmesini önlemek için kan ürünlerinin 4 saatlik bir süre içerisinde verilmesi önerilmektedir.

Tedavide; transfüzyon durdurulur, hasta oturur pozisyona alınır, oksijen ve kontrendikasyon yoksa diüretik tedavi başlanır. Transfüzyonla ilişkili aşırı volüm yüklenmesi öyküsü veya bu açıdan yüksek riskli olan hastalarda, transfüzyon öncesinde ya da transfüzyon sırasında diüretik verilebilir (27).

## **5. Hemosiderozis**

Bir ünite eritrosit süspansiyonu 250 mg kadar demir içerir. Bu nedenle tekrarlayan transfüzyonlarla alınan fazla miktarda demir dokularda birikip hasara neden olabilir. Özellikle talasemi hastaları gibi sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda görülür. Transfüzyonla verilen demir retiküloendotelial sistemde depolanır. Ancak bu sistemin depolama kapasitesi aşıldığında, plazma demiri artar ve transferrinin demir bağlama kapasitesini kademeli olarak doyurur. Serum transferrin doygunluğu %85'i aştığında, transferrine bağlı olmayan demir L tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla hücreye girer ve kalp, karaciğer, hipofiz bezi ve pankreas gibi organlarda birikip hücre hasarına ve son olarak hücre ölümüne yol açar. Demir birikimine bağlı karaciğerde fibrozis, siroz, diyabet, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi endokrin komplikasyonlar, iskelet sistemi bozuklukları, kardiyak, nörolojik, dermatolojik sorunlar görülebilir. Tedavide demir bağlayarak dokularda birikmesini önleyen desferrioksamin gibi ilaçlar verilir (3,31).

## **6. Masif Transfüzyon Komplikasyonları**

Masif transfüzyonun standart bir tanımı yoktur. Hastada 150 mL/dk kan kaybı veya toplam kan hacminin %50'sinin 3 saat içinde kaybı nedeniyle gelişen transfüzyon ihtiyacı veya 24



saat içinde 10 üniteden fazla eritrosit transfüzyonu uygulanması olarak tanımlanabilir. Genelde travma sonrasında veya organ nakli, kardiyovasküler cerrahi gibi büyük cerrahiler sırasında kontrol edilemeyen kanamalar nedeniyle masif transfüzyon uygulanır (2). Masif transfüzyon çoğu zaman hayat kurtarıcıdır ancak hipotermi, metabolik asidoz, hiperpotasemi, hipokalsemi, dilüsyon ve pulmoner mikroembolizasyon gibi ciddi yan etkilere de neden olabilir. Masif kan transfüzyonunun komplikasyonları;

**Hipotermi:** Soğuk kan ve kan ürünlerinin fazla miktarda ya da hızlı şekilde uygulanması hastalarda hipotermiye neden olabilir. Özellikle hastaların vücut yüzey alanının büyük kısmı açık olan operasyonlar, yanık hastaları ve şoktaki hastalar hipotermi açısından risk altındadır. Hipotermi, metabolik asidoz, koagülopati ve trombositlerde fonksiyon bozukluğu gibi birçok soruna neden olur. Soğuk kanın santral venöz kataterle atriyuma yakın bir noktadan verilmesi aritmilere yol açabildiği gibi genel olarak hastanın vücut ısısının 32°C altına düşmesi, kardiyak disfonksiyon ve arreste neden olabilir (2,32). Hipotermi geliştiğinde tedavi vücut sıcaklığını arttırmaya yönelik olmalıdır. Hipotermi nedeniyle oluşan koagülasyon bozukluğunun tedavisinde, vücut sıcaklığı düzeltilmeden plazma ve trombosit transfüzyonu yararlı olamaz. Uygun kan ısıtıcı cihazların kullanımı ve hastaların klinik durumuna göre uygun hızda transfüzyon yapılması ile önlenabilir. Uygun olmayan cihazların kullanımı ve kanın gereğinden fazla ısıtılması hemolize yol açacağı için tehlike yaratır. Şok tablosu ve bunun neden olduğu doku perfüzyon bozukluğu, hipotermiden daha büyük bir sorundur. Bu nedenle kanın ısıtılmadığı durumlarda, bu durumun hipoterminin yol açacağı sorunlardan daha önemli olabileceği akılda tutularak transfüzyon uygulanmalıdır (3).

**Hipokalsemi:** Masif transfüzyonla fazla miktarda sitrat verilmesi sonucu bu  $Ca^{++}$  iyonlarını bağlar ve hastada

hipokalsemi gelişir. Karıncalanma hissi, parestezi ve kardiyak aritmilere neden olur. Tedavi intravenöz kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid verilmesidir.

**Hiperkalemi:** Eritrositlerin depolanması sırasında potasyum intrasellüler alandan ekstrasellüler alana geçer. Saklama süresinin sonunda CPDA-1 ile hazırlanmış bir ünite eritrositte potasyum miktarı, 78,5 mEq/L'ye ulaşabilir. Özellikle hipovolemisi olan çocuklarda ve böbrek yetmezliği olan hastalarda masif transfüzyon sırasında kardiyak arrestler görülebilir (2,3). Tedavi nedene yöneliktir. İnsülin, glikoz, kalsiyum glukonat ve furosemid kullanılır. Hemodiyaliz ve potasyum bağlayıcı reçineler de tedavide kullanılabilir. Yıkılmış veya plazması azaltılmış eritrositler veya daha taze ünitelerin ( $\leq$  7-10 gün) kullanımı ve transfüzyondan 12 saat önce ışınlanan eritrositlerden kaçınılması, transfüzyonla ilişkili hiperkalemik kardiyak arrest riskini azaltabilir (34).

**Asit-Baz Denge Bozuklukları:** Masif transfüzyonda asidoz gelişimi sıklıkla kötü doku oksijen perfüzyonuna bağlıdır ve hipotermi bu durumu daha da kötüleştirir. Metabolik alkaloz ise transfüzyon sonrası daha sık görülen bir yan etkidir. Sitratın metabolizması sırasında hidrojen iyonu tüketmesi ve bikarbonat oluşumu ile gelişir. Her iki durumun tedavisi de neden olan faktörlerin düzeltilmesine yönelik olmalıdır. Doku oksijen perfüzyonu düzeltilmeli, hipotermi gelişimini önlemek için ısıtılmalı, masif transfüzyonuygulanmışsa bikarbonat verilmelidir (3).

**Dilüsyonel Koagülopati:** Transfüzyon sırasında kristalloid ve kolloid gibi sıvıların fazla miktarda verilmesi, beklemiş tam kan transfüzyonu, masif eritrosit transfüzyonu sırasında yeterli taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu verilmemesi gibi nedenler trombosit ve koagülasyon faktörlerinin dilüsyonuna yol açabilir. Bunun sonucunda da koagülopati ve kanama gelişebilir (2).

## 7. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar

Kan ve kan ürünleri ile bulaştığı bilinen çok sayıda bakteri, virüs, parazit, mantar ve prionlar olmak üzere farklı tür mikroorganizmalar vardır (27).

En sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri:

**Bakteriyel olanlar:** Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus lugdunensis, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica.

**Viral olanlar:** CMV, Enteroviruslar, EBV, HAV, HBV, HCV, HIV, HPVB19, HTLV-1, HTLV-2, West Nile Virus (WNV), Zika Virus (ZIKAVI)

**Parazitik olanlar:** Babesia, Trypanosoma cruzi, Plasmodium

**Prion:** Creutzfeldt-Jakob.

### Kaynaklar

1. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, et al. Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. Transfusion. 2016; 56: 2587-96.
2. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet. 2016; 388: 2825-36.
3. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, XXII. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kursu, Temel Kurs Kitabı, s: 154-77.
4. Davenport RD. Pathophysiology of hemolytic transfusion reactions. Semin Hematol. 2005; 42: 165-8.
5. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. N Engl J Med. 2019; 381: 150-62.
6. Tinagata H, Birchall J, Gray A, et al. 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.
7. Win N, Needs M, Thornton N, et al. Transfusions of least-incompatible blood with intravenous immunoglobulin plus steroids cover in two patients with rare antibody. *Transfusion.* 2018; 58: 1626-30.
  8. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 1999; 6: 420-6.
  9. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, et al. 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.
  10. Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, Kuehnert MJ. Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. *Transfusion.* 2015; 55: 709-18.
  11. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment. *Br J Haematol.* 2013; 160: 434-44.
  12. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015; 8: 32.
  13. Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study. *Crit Care Med* 2010; 38: 771-8.
  14. Lorello GR, Alam A. Perioperative Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Int Anesthesiol Clin.* Winter 2018; 56: 47-67.
  15. McVey MJ, Kapur R, Cserti-Gazdewich C, et al. Transfusion-related Acute Lung Injury in the Perioperative Patient. *Anesthesiology.* 2019;131:693-715.
  16. Talano JA, Hillery CA, Gottschall JL, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction/ hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2003;111:e661-5.
  17. Manduzio P. Transfusion-associated graft-versus-host disease: A concise review. *Hematol Rep.* 2018; 10: 7724.

18. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, et al. Transfusion-associated graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. *J Intensive Care Med.* 2015; 30: 123-30.
19. Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev.* 2009; 23: 62-71.
20. Gonzalez CE, Pengetze YM. Post-transfusion purpura. *Curr Hematol Rep.* 2005; 4: 54-9.
21. Menis M, Forshee RA, Anderson SA, et al. Posttransfusion purpura occurrence and potential risk factors among the inpatient US elderly, as recorded in large Medicare databases during 2011 through 2012. *Transfusion* 2015; 55: 284-95.
22. 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.
23. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev.* 2007; 21: 327-48.
24. Eder AF, Goldman M. How do I investigate septic transfusion reactions and blood donors with culture-positive platelet donations? *Transfusion* 2011; 51: 1662-8.
25. Katus MC, Szczepiorkowski ZM, Dumont LJ, Dunbar NM. Safety of platelet transfusion: past, present and future. *Vox Sang* 2014;107:103-13.
26. Amsler L, Jutzi M. Haemovigilance annual report 2014. Berne: Swissmedic, 2015.
27. CDC. NHSN Biovigilance Component, Hemovigilance Module Surveillance Protocol v2.5.2 Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, April 2018.
28. Pagano MB, Ness PM, Chajewski OS, et al. Hypotensive transfusion reactions in the era of prestorage leukoreduction. *Transfusion.* 2015; 55: 1668-74.
29. Metcalf RA, Bakhtary S, Goodnough LT, Andrews J. Clinical Pattern in Hypotensive Transfusion Reactions. *Anesth Analg.* 2016; 123: 268-73.
30. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med.* 2019; 381:150-62.
31. de Jongh AD, van Beers EJ, de Vooght KMK, Schutgens REG. Screening for hemosiderosis in patients receiving multiple red blood cell transfusions. *Eur J Haematol.* 2017; 98: 478-84.

32. Moola S, Lockwood C. Effectiveness of strategies for the management and/or prevention of hypothermia within the adult perioperative environment. *Int J Evid-Based Healthc* 2011;9: 337-45.
33. Jacobs MR, Smith D, Heaton WA, et al. Detection of bacterial contamination in prestorage culture-negative apheresis platelets on day of issue with the Pan Genera Detection test. *Transfusion*. 2011; 51: 2573-82.
34. Weiskopf RB, Schnapp S, Rouine-Rapp K, et al. Extracellular potassium concentrations in red blood cell suspensions after irradiation and washing. *Transfusion* 2005; 45: 1295-301.

## BÖLÜM.4- PERİOPERATİF TRANSFÜZYON GEREKİNİNİ AZALTAN YÖNTEMLER

**Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN**

Kan; elde edilmesi zor, pahalı ve kısıtlı bir kaynaktır. Kan transfüzyonu ise yararlarının yanı sıra hastaya zarar verebilecek kısa ve uzun vadeli risklerle ilişkilidir. Bu nedenle kanın uygun zamanda, doğru hastaya ve uygun miktarda verilmesi büyük önem taşımaktadır. Kanın “uygun” kullanımı, diğer yöntemlerle morbidite ya da mortalitenin önlenemeyeceği durumlarda, güvenli kan bileşenlerinin transfüzyonu olarak tanımlanır. “Hasta kan yönetimi” ise, transfüzyona ihtiyaç duyan hastaların bakımını optimize etmek için kanıta dayalı, multidisipliner bir yaklaşımı tanımlamak amacıyla kullanılan bir terimdir. Kan transfüzyonu “özel bir doku veya organ transplantasyonu” olarak kabul edilir. Bu nedenle gereksiz transfüzyondan kaçınmak, hastaları risklerden koruduğu gibi kısıtlı olan bir kaynağın gerekli yerlerde kullanılmasını sağlar.

Kan güvenliğini artırmak ve gereksiz transfüzyonları önlemek amacıyla yapılan araştırmalar, bazı hastalıkların (Hepatit C, AIDS gibi) kan transfüzyonuyla bulaşma riskinin fark edildiği 1970 ve 1980’li yıllarda ivme kazandı. O yıllardan itibaren de enfeksiyonların önlenmesi ve güvenli kan kullanımı ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilerek transfüzyonun neden olduğu sorunlar çok daha net tanınmaya başlanmıştır (1-4).

Cerrahi uygulanacak hastalarda, altta yatan primer hastalığa, yandaş hastalıklara veya laboratuvar tetkikleri için alınan kanlara bağlı olarak anemi ve/veya koagülasyon bozuklukları sıklıkla görülebilir. Elektif cerrahi uygulanacak hastalar için önceden tanı konulmamış anemi oranı %5-75

olmasına rağmen, transfüzyon gerektiren hasta oranı %10'un altında bildirilmiştir. Yani anemisi olan her hastaya transfüzyon uygulanmamaktadır. Perioperatif dönemde allojenik kan transfüzyonunu önlemede dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, hemoglobin (Hb) seviyesinin cerrahi öncesi dönemde optimize edilmesidir. Çünkü operasyon öncesi dönemde hastalarda saptanan anemi, bağımsız olarak mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (5-7).

## **1. Preoperatif dönem**

İntraoperatif ve postoperatif dönemde transfüzyon gereksinimini ve transfüzyon miktarını azaltmaya yönelik uygulamaların büyük kısmı preoperatif dönemde başlar. Bu dönemde intraoperatif allojenik transfüzyonu azaltmak için uygulanması gereken stratejiler arasında; aneminin düzeltilmesi, kullanılan antikoagulan ve/veya bitkisel ilaçların düzenlenmesi, antifibrinolitik tedaviler, akut normovolemik hemodilüzyon gibi yöntemler yer alır. Aynı zamanda her sağlık kuruluşunda multidisipliner bir ekip tarafından (anestezist, cerrah, hematolog, kan bankasından sorumlu hekim vb oluşan), transfüzyon gerektiren cerrahi işlemlerde istenmesi gereken kan miktarı ile ilgili önceden bir protokol oluşturulması da gereksiz transfüzyonlardan kaçınmada önemli diğer bir stratejidir. Bu ekip tarafından oluşturulacak bir protokole göre, her operasyon için ne kadar kan istenmesi gerektiği önceden bilinmeli ve buna göre bir çizelge hazırlanmalıdır (1,4,7).

Preoperatif dönemde, anamnez ve fizik muayeneyle hastalardaki anemi, pıhtılaşma bozuklukları ve komorbiditeler saptanmalı, operasyon acil değilse düzeltilmelidir. Hastaların önceki tıbbi kayıtları gözden geçirilmeli, hasta veya aile ile görüşülerek detaylı anamnez (özellikle kanamaya yönelik) alınmalı, önceki operasyonlarda yaşanan sorunlar, fizik muayene, kullandığı ilaçlar dikkatlice sorgulanmalı ve gerekli laboratuvar testleri



istenmelidir. Aynı zamanda operasyon sırasında oluşabilecek kan kaybının ve transfüzyon ihtiyacının azaltılmasına yönelik anestezi yönetimi planlanmalıdır. Kanama riski olan vakalarda anestezi planı yapılırken kanama ve transfüzyon ihtiyacını azaltan yöntemler düşünülmeli, uygulanacak cerrahi tekniklerde de intraoperatif dönemde kanamayı minimuma indirmeye yönelik bir planlama yapılmalıdır. Kanamayı azaltmaya yönelik uygulanacak hipotansif anestezi gibi yöntemlerin ve ilaçların, hastanın yaşı, yandaş hastalıkları ve uygulanacak operasyon için uygun olup olmadığına dikkat edilmelidir. Ailede veya hastanın kendisinde kanama öyküsü (diş tedavileri, menstrüasyon durumu, spontan kanamalar, ekimoz, peteşi öyküleri, konjenital/edinsel koagulopati ya da hematolojik hastalıkları vb.), ilaç kullanımı (bitkisel ilaçlar, antikoagulanlar vb) sorgulanmalı, anamnez ve fizik muayene sonrası kanama riski belirlenen hastalarda, bunlara yönelik laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Günümüzde kanama riskinin belirlenmesinde, operasyon öncesi dönemde rutin koagulasyon testleri önerilmemektedir. Kanama öyküsünün sistematik değerlendirilmesi (öykü ve fizik muayene), standart laboratuvar testlerine tercih edilir. Kanama öyküsü yoksa kanama testleri gerekli değildir. Kanama öyküsü veya klinik olarak belirgin bozukluğu olanlara ise detaylı testler yapılmalı, hastalarda konjenital/edinsel pıhtılaşma bozuklukları varsa bunlar ortaya çıkarılmalıdır. Kanama riskine yönelik ilave ek testler gerekiyorsa, hastanın durumuna ve alınan anamneze göre karar verilmelidir. Operasyon öncesi dönemde gereksiz laboratuvar testlerinin istenmemesinin en önemli nedeni, hastadan alınan kan örneği sayısının ve kan miktarının fazla olmasının preoperatif anemi nedenlerinden biri olmasıdır (1,4,7).

Allojenik kan transfüzyon gereksinimini azaltmak veya önlemek açısından dikkat edilmesi gereken en önemli nokta,

hemoglobinin (Hb) seviyesinin cerrahi öncesi dönemde optimize edilmesidir. Hastalarda görülen anemi, aslında mortalite ve morbidite açısından tek başına bir risk faktörüdür. Elektif cerrahiler için preoperatif aneminin, postoperatif mortaliteyi 5 kat arttırdığı bildirilmektedir. Perioperatif kan transfüzyonu ise, özellikle kardiyak cerrahide hastanede kalma süresinde uzama, mortalite, yara enfeksiyonu, sepsis ve pnömoni riskinde artışla ilişkilidir. Kısaca hem preoperatif anemi hem de uygulanan transfüzyonlar morbidite ve mortalite üzerine etkili oldukları için cerrahi hastalarında transfüzyon kararı çok dikkatli alınmalıdır. Nasıl zamanında yapılan organ transplantasyonu hayat kurtarıyorsa, ancak zamanında yapılan kan transfüzyonu yararlı olabilir. Bu nedenle hastanın operasyon açısından aciliyeti göz önünde bulundurularak, mümkünse operasyon öncesi dönemde aneminin nedeni araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (2,5,6,8).

Dünya sağlık örgütü (WHO) anemi için eşik değeri; erkekler için Hb 13 g/dL, kadınlar için 12 g/dL ve gebelerde 11 g/dL olarak kabul etmektedir (9). Ancak anemik hastalarda, kan transfüzyonu için optimal hemoglobin eşiği konusunda önemli belirsizlikler vardır ve transfüzyonda kritik hemoglobin eşik değeri ile ilgili kesin bir sınır bilinmemektedir. Hastanın klinik durumu, yandaş hastalıkları, yaşı, uygulanacak cerrahi gibi birçok etken transfüzyon için gerekli eşik değeri etkiler. Bazı kompanzatuvar mekanizmalarla (kardiyak output da artış gibi), sağlıklı kişiler Hb<5 g/dL değerleri bile tolere edebilirler. Ancak genel olarak popülasyonda Hb≤6 g/dL iken kognitif fonksiyonlarda azalma, Hb≤5 g/dL iken oksijen sunumunda bozulma, EKG'de ST değişimleri, hafızada zayıflama görülebilir (2,10,11).

Avrupa Anesteziyoloji Derneği (European Society of Anaesthesiology- ESA), yayınladığı kılavuzlarda, preoperatif

dönemde aneminin mutlak düzeltilmesi gerektiğini ısrarla vurgulamaktadır (1,12). Önerileri içerisinde;

- Kanama riski olan hastaların, operasyondan 3-8 hafta önce anemi açısından değerlendirilmesi ve aneminin düzeltilmesi (kanıt düzeyi 1C)
- Aneminin nedeninin belirlenmesi (böbrek yetmezliği, demir eksikliği, inflamasyon vb) (1C)
- Demir eksikliği varsa bunun tedavisi (oral / İV) (1B)
- İV demir kullanımının oral demir kullanımına tercih edilmesi (1C)
- Aneminin diğer nedenleri dışlandı veya tedavi edildi ise eritropoezi uyarıcı ajanların kullanımı (2B)
- Otolog kan donasyonu yapıldıysa, preoperatif anemiden ve artmış transfüzyon oranlarından kaçınmak adına demir ve/veya eritropoetin stimule edici ajanların kullanımı (2 C).
- Preoperatif anemisi olan hastalarda restriktif bir transfüzyon stratejisi doğrultusunda İV demir ve eritropoetin kombinasyonunun kullanımı (1C).
- Aynı zamanda anemi nedenleri B12, folik asit eksikliği vb. ise bunların replase edilmesi
- Preoperatif anemisi olan ve kanser dışı nedenler için elektif operasyon planlanan hastalarda, anemi düzeltilinceye kadar cerrahinin ertelenmesi (1C).
- Cerrahiye takiben anemik hastalarda İV demir kullanımı (2C).

Hastalarda görülen aneminin en sık nedeni demir eksikliği olduğu için operasyon öncesi bekleme süresine göre oral ya da İV demir tedavisi önerilmektedir. Oral 2 hafta önce başlanan demir tedavisinin Hb konsantrasyonunu belirgin olarak arttırdığı, kan transfüzyonunu azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kalça-diz operasyonu uygulananlarda, operasyon öncesi 4 hafta oral demir tedavisi ile Hb konsantrasyonunun 1,1 g/dL arttığı belirtilmektedir (1,13-15). Operasyon için yeterli bekleme süresi olmasına rağmen hastalar oral demir tedavisini tolere edemiyorsa (GİS yan

etkileri vb nedeniyle), İV demir tedavisi önerilir. Bu Hb konsantrasyonunu daha fazla artırır ancak allerjik reaksiyon gibi yan etkileri vardır. Glukonat ve sükrözlu preparatların daha güvenli olduğu bildirilmişse de enfeksiyon ve kanserin ilerlemesini arttırılabileceğine dair bazı endişeler vardır. Ancak bunlarla ilişkili yeterli veri ya da çalışma yoktur. Kemoterapi alan kanser hastalarında veya menorajisi olan kadınlarda da preoperatif dönemde anemi tedavisinde İV demir preparatları önerilmektedir (1,7).

Demir eksikliği bulunmayan anemik hastalarda ise, eritropoezi-stimule eden ajanlarla tedavi önerilir. Bu tedavinin Hb konsantrasyonu <11 g /dL iken başlanması ve 12-13 g /dL ulaştığında kesilmesinin uygun olduğu belirtilmektedir. Çünkü kanser hastalarında sağ kalım süresini azalttığı ile ilgili endişeler mevcuttur. Yine trombotik komplikasyonlar görülebilir, derin ven trombozu (DVT) için profilaksi düşünlmelidir.

Bazı hastalarda İV demir, eritropoetin, B12 vitamini, folik asit ve restriktif transfüzyon stratejisi gibi kombine tedavilerin kullanımı da transfüzyon gereksinimini azaltabilir. Ancak aneminin kombine tedavilerden yarar gördüğüne dair sınırlı kanıt mevcuttur. Genellikle nedene yönelik tedavinin daha iyi olduğu görüşü daha yaygındır (1,16).

Eritrosit sayısının azlığının yanında koagulasyon bozuklukları, özellikle trombosit sayısının düşük olması da intraoperatif ve postoperatif dönemde kanamaya neden olan diğer önemli bir durumdur. Trombositopenik bir hastada, major cerrahi veya invaziv bir girişim için trombosit sayısı >50.000/ $\mu$ L olarak kabul edilir. Trombosit fonksiyon bozukluğu (konjenital veya akkiz) olan kanama riski yüksek kişilerde ise trombosit sayısından bağımsız olarak profilaktik trombosit transfüzyonu önerilmektedir. Faktör eksikliği saptanan koagulasyon bozukluğu olan hastalarda, eksik olan faktör replase edilmelidir (1,7).

Antikoagulan ya da antitrombositler tedavi alan hastalarda, operasyon öncesi bu ilaçların düzenlenmesi operasyon sırasında ve postoperatif dönemde kanamanın önlenmesini, dolayısıyla gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmasını sağlar. Yeni jenerasyon oral antikoagulan kullanan hastalarda cerrahi planlama yapılırken kreatinin klirensine bakılmalıdır. Rivaroxaban operasyondan 14-26 saat, Apixaban 20-30 saat, Edoxaban 16-20 saat, Dabigatranın ise 34 saat önce kesilmesi önerilmektedir (6). Warfarin, asenokumarol gibi ilaçlar ise elektif cerrahiden en az 4 gün önce kesilmeli, PT ve INR'nin normale dönmesi beklenmelidir. Antiagregan ilaçlar (clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine, abciximab) ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçların da planlı girişimler öncesi kesilmesi önerilmektedir. K vitamini antagonisti kullanan ve acil operasyona alınacak hastalarda, protrombin kompleksi konsantreler (PCC), bu yoksa taze donmuş plazma önerilir. Aspirin için, hastanın durumuna göre karar verilir, kesin olarak kesilsin diye bir öneri yoktur. Hastanın durumuna, uygulanacak cerrahi girişime göre kar-zarar hesabı yapılarak ona göre davranılması gerektiği görüşü hâkimdir (7). Aspirin kullanılmasının perioperatif kan kaybı, transfüzyon gereksinimleri veya postoperatif yan etkiler (miyokardiyal) için plasebo ile eşdeğer olduğu bildirmektedir (4). Amerikan Anesteziyoloji Derneği (American Society of Anesthesiology- ASA), uzmana danışılarak, elektif vakalarda pıhtılaşma tedavisinin (örn, Warfarin, anti-Xa ilaçları, antitrombin ajanları), klinik olarak mümkünse perkütan koroner girişim öyküsü olan hastalar hariç, aspirin olmayan antitrombosit ajanların (klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel gibi tiyenopiridinler) kesilmesini önerirken hastalarda kanama riskine karşı tromboz riskinin göz önüne alınması gerektiğini vurgular (4). Profilaktik düşük doz unfraksiyone heparin (UFH) alan hastaların cerrahi sırasında kanama riski düşüktür. Ancak heparin tedavisi alan hastalar için operasyondan önce en az 6 saat

uygulamadan kaçınılmalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) alanlarda ise bu süre en az 12 saat olmalıdır. Acil durumlarda heparinin antikoagulan etkisi, protamin sülfat ile doğrudan antagonize edilebilir. Kardiyak cerrahi öncesi oral antikoagulan etkisini antagonize etmede protrombin kompleks konsantresi (PCC), yine elektif bypass cerrahisinde kanamayı azalttığı için preoperatif fibrinojen konsantresi gibi öneriler kılavuzlarda yer almıştır (1,7). Kardiyovasküler cerrahi uygulanacak hastalarda genel olarak aspirin ve klopidogrel tedavisinin kesilmesi tromboz riskini, sürdürülmesi ise kanama riskini artırır. Hasta açısından risk ve yarar göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Elektif bypass cerrahisinden 8-12 saat önce profilaktik, subkutan, düşük doz, düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) önerilmektedir (1,7).

Çoğunlukla gözümüzden kaçan başka bir durum, günümüzde destek amacıyla veya alternatif tedavi olarak hastaların fazla sayıda bitkisel ilaç kullanılmasıdır. Bu ilaçların çoğu koagülasyonu etkiledikleri için operasyon öncesi kesilmelidir. Sarımsak hapları (warfarin etkisi-7 gün), Ginko biloba (antiplatelet etki-36 saat), Ginseng (irreversibl antiplatelet etki-7 gün), keten tohumu, balık yağı, zencefil, sarı papatya gibi bitkiler ve bunlardan yapılan ilaçlar açısından, operasyon öncesi dönemde hastalar mutlaka sorgulanmalı ve kesilmelidir. Yeşil çay ise warfarin metabolizmasını hızlandırır, etkisini azaltır (1,4,7).

ASA'nın preoperatif hasta hazırlığı ile ilgili önerileri (4);

- Seçili hasta popülasyonlarında (böbrek yetmezliği, kronik hastalık anemisi, yehova şahitleri gibi) allojenik kan ihtiyacını azaltmak için demir içeren preparatlar veya eritropoetin uygulanabilir.
- Yeterli zaman yoksa demir eksikliği olanlara İV demir verilebilir.
- Uzmanla danışılarak elektif cerrahi için antikoagulan tedavi (warfarin, anti-Xa ilaçları, antitrombin ajanları) bırakılıp

seçili hastalarda daha kısa etkili bir ilaca (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin) geçilmesi uygun olabilir. Klinik olarak mümkünse, perkütan koroner girişim öyküsü olan hastalar hariç, ameliyat öncesi yeterli bir süre aspirin dışındaki antitrombosit ajanların (klopidogrel, tikagrelor veya prasugrel gibi) durdurulması önerilir. Aspirine ise duruma göre devam edilebilir.

- Antikoagölan ilaçları değiştirirken hastalardaki tromboz riskine karşı artmış kanama riski düşünülmelidir.

Acil durumlarda warfarin etkisinin antagonize edilmesinde uzmana danışılarak protrombin kompleks konsantresi (PCC) veya taze donmuş plazma verilir. Postoperatif antikoagülasyonun hızlı restorasyonu dışında, seçili hastalarda warfarin antagonizmasında acil olmayan durumlarda K vitamini önerilir (4).

## 2. İntraoperatif dönem

İntraoperatif dönemde kan transfüzyonunu azaltmaya yönelik uygulamalar ve tedaviler arasında; otolog kan uygulamaları, cell saver kullanımı, normovolemik hemodilüzyon, cerrahi olarak kanamayı durdurucu teknik ve topikal hemostatik ajanların kullanımı (koterizasyon, gelfoam, floseal, fibrin glue, surgical vb), antifibrinolitik ilaçlar ve restriktif transfüzyon stratejisi yer alır (1,3). Ayrıca intraoperatif koagülasyon durumunun monitörizasyonu da gereksiz transfüzyonlardan kaçınmada çok önemlidir. Bunlar arasında viskoelastik testler olan tromboelastogram (TEG) ve ROTEM en önemlileridir. Viskoelastik testler mevcut değilse, standart pıhtılaşma testleriyle (trombosit sayısı, INR, aPTT, fibrinojen konsantrasyonu) hastaların takip edilmesi önerilir (4,17,18).

Aşırı kanama durumlarında uygulanabilecek farmakolojik tedaviler ise; desmopresin, antifibrinolitikler ( $\epsilon$ -aminokaproik asit, traneksamik asit), topikal hemostatikler (yani fibrin yapıştırıcı, trombin jel), PCC'ler (protrombin kompleks

konsantresi), pıhtılaşma faktörü konsantreleri (rekombinant faktör VIIa) ve hipofibrinojenemi (kriopresipitat, fibrinojen konsantresi) tedavileridir (4). Desmopresin'in, kalıtsal olmayan kanama bozukluklarında perioperatif kan kaybı ve transfüzyon gereksinimini azaltmada kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Ancak ASA, postoperatif kan kaybı hacmini azaltmada etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmaların olduğunu ve aşırı kanama ve trombosit disfonksiyonu olan hastalarda desmopresin kullanımının göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmektedir (4,7). Desmopresin'in spesifik durumlarda (edinsel von Willebrand sendromu=vWS) kullanımı önerilmektedir (12). Antitrombin ise önceleri sadece konjenital antitrombin eksikliğinde önerilmekteyken (7), güncel literatürlerde elektif cerrahilerde kanama sırasında antitrombin desteğine yönelik kanıt olmadığından söz edilmektedir (12). Heparinle eş zamanlı kullanımı kanama riskini artırır. Aşırı kanaması olanlarda, daha önce kullanılmamışsa antifibrinolitik ajanlar (yani,  $\epsilon$ -aminokaproik asit, traneksamik asit) verilebilir (4,7).

Koagülasyon yönetiminde; düşük fibrinojen konsantrasyonu ya da disfonksiyonundan şüphelenilen ve belirgin kanaması olan kişilerde, fibrinojen konsantresi önerilir. Fibrinojen konsantresi eksikse kriopresipitat verilebilir. Rekombinant aktive faktörün (rFVIIa) ise kullanımı sınırlı tutulmalıdır, profilaktik kullanımı önerilmez. Çünkü mortalite ve transfüzyon gereksinimini azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Aynı zamanda arteriyel tromboemboli gibi riskleri ve yüksek maliyet söz konusudur. Rekombinant aktive faktörün endikasyon dışı uygulanması, konvansiyonel, cerrahi veya girişimsel radyolojik yollarla durdurulamayan ve/veya kapsamlı koagülasyon tedavisinin başarısız olduğu, hayatı tehdit eden kanama için düşünülebilir. K vitamini antagonisti kullananlarda ciddi kanama durumunda, öncelikle protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve IV K vitamini tavsiye edilir. Tek başına



uzamış INR/protrombin zamanı (PT) veya VHA (viskoelastik hemostatik assay) pıhtılaşma süreleri ile oral antikoagulan kullanmayan kanama hastaları PCC kullanımı için bir endikasyon değildir (1,12).

Hastalardan otolog kan toplanması; kardiyovasküler cerrahi ve bazı ortopedik girişimler gibi ciddi kanama beklenen operasyonlardan önce, hemoglobin sayısı yeterli kişilerden kan alınıp yerine volüm verilmesi, operasyon sırasında da gerektiği zaman alınan bu kanın tekrar kendine verilmesi işlemidir. Bu gereksiz transfüzyondan kaçınılmasını sağlar. En önemli avantajı, yabancı eritrosit antijenlerine karşı antikor gelişimini azaltmasıdır. Ancak iyatrojenik anemi, bakteriyel kontaminasyon, aşırı yüklenme, olası immünomodulator etki gibi çok sayıda dezavantajı da vardır. Günümüzde sadece seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmektedir (1). Bazı yayınlarda operasyondan bir hafta önce 1 ünite kan alınması sonucu endojen eritropoetin stimule olmasının yaklaşık 2-3 ünite eritrositin üretimine neden olduğu bildirilmektedir. Bu hastalara ayrıca ekzojen eritropoetin tedavisi de uygulanmışsa bunun 2-5 üniteye kadar çıktığı görülmüştür (7,19). Otolog kan, sadece eritropoetik rekonstrüksiyon için yeterli zaman varsa başvuru bir yöntem olmalıdır (4).

Akut normovolemik hemodilüsyon (ANH), hipervolemik hemodilüsyon (HH) gibi yöntemler de transfüzyon gereksinimini azaltmada kullanılabilir. Ancak daha çok erişkinlerde başvuru bir yöntemdir. Büyük çocuklarda ANH daha yararlıken, küçük çocuklarda anemi ve hemodinamik instabilite nedeniyle HH daha iyi bir seçenek olabilir (17,20). ESA, seçili durumlarda akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) kullanımını önermekte, ANH'un intraoperatif kontrollü hipotansiyonla kombine edilmesini tavsiye etmemektedir (12). Önceden var olan veya edinilmiş koagülopatisi olan hastalarda, ANH kullanımında dikkatli olunması gerekir. Normovolemik hemodilüsyon için Ringer

laktat, %5 albümin, %6 dekstran 70, %6 hetastarch gibi değişik sıvılar kullanılmıştır. Dekstran ve hetastarch ile daha dengeli ortalama arter basıncı elde edilmiş, ancak koagülasyon parametrelerinde bozulma saptanmıştır (21,22).

Cell saver yöntemi; Cell saver cihazları operasyon sahasındaki kanı ve bununla birlikte gelen bazı atıkları toplar, filtreden geçirip süzer. Bu atık ürünler arasında trombositlerden ve lökositlerden kaynaklanan hücre döküntüleri, pıhtılaşma kaskat faktörleri, kompleman proteinleri ve enzimler gibi biyokimyasal artıklar ve metal parçacıkları, irrigasyon solüsyonları ve kemik çimentosu gibi hücre dışı kalıntılar hatta iyi filtre edilemezse tümör hücreleri bulunabilir. Filtreleme sonrasında, kırmızı kan hücreleri otolog bir cell saver sistemi ile hastaya verilir. Bebekler için uygun olmayan bir yöntemdir. Genellikle >10 kg ve kan hacminin yaklaşık %40 dan daha fazla kanama beklenen kişilerde yararlı olduğu bildirilir. Dezavantajları arasında; geçici hematüri, heparinize kanın verilmesi sonucu hemostaz bozuklukları ve elektrolit dengesinde değişiklikler, pahalı olması, ek sağlık personeli gerektirmesi ve her ameliyathanede mevcut olmaması sayılabilir (18,23). ESA (European Society of Anesthesiology), majör kardiyak ve ortopedik cerrahide kan korunmasında eritrosit cell saver'ın kullanılmasını, bypass sırasında ise intraoperatif trombosit açısından zengin plazmaferezin kan korunmasında rutin kullanımını önermemektedir (12). Bağırsak cerrahilerinde ise, kirlenmiş abdominal içeriğin boşaltılması, ilave yıkamanın yapılması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması şartıyla cell saver'ın kontrendike kabul edilmemesi tavsiye edilir.

İntraoperatif dönemde kan gereksinimini azaltan diğer yöntemler arasında; uygulanan cerrahi teknikler ve malzemeler (koter, klips, dikkatli diseksiyon yapılması, endoskopik sütür teknikleri), venöz konjesyonu önlemek için

uygun hasta pozisyonları, dilüe vazokonstrüktör içeren lokal anestezikler (epinefrinli solüsyonlarla doku infiltrasyonu, topikal hemostatik ajanlar (Gelfoam, Floseal, fibrin tutucular, surgisel, fibrin glue gibi) sayılabilir (4).

Antifibrinolitik (aprotinin, traneksamik asit,  $\epsilon$ -aminokaproik asit) kullanımı da, perioperatif kan kullanımını ve kan kaybını azaltmada uygulanan diğer bir yöntemdir. Ancak bunlardan aprotinin, böbrek yetmezliği, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, inme ve mortalite riski gibi yan etkileri nedeniyle FDA tarafından piyasadan kaldırılmıştır. Günümüzde traneksamik asit (TXA) ve  $\epsilon$ -aminokaproik asit (EACA) intraoperatif dönemde kullanımı daha güvenli olan ajanlardır (24). Yapılan çalışmalarda, aşırı kanamanın profilaksisi için cerrahi işlemde önce ve/veya işlem sırasında uygulanan traneksamik asidin, perioperatif kan kaybını, transfüzyon uygulanan hasta sayısını ve transfüze edilen kan ürünü hacmini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (4). Yine  $\epsilon$ -aminokaproik asitin de işlem öncesi ve/veya işlem sırasında uygulanmasının majör kardiyak, ortopedik veya karaciğer cerrahisinde toplam perioperatif kan kaybını ve transfüzyon uygulanan hasta sayısını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (4). ASA, kanamayı azaltmak amacıyla profilaktik olarak ya da intraoperatif dönemde özellikle kardiopulmoner bypass cerrahisi, karaciğer cerrahisi, diz protezi gibi kanama riski yüksek ortopedik cerrahilerde antifibrinolitik tedavinin kullanımını önermektedir (4).

Restriktif (kısıtlayıcı) transfüzyon stratejisi; sadece potansiyel faydaların risklerden daha fazla olduğu, kan kullanımını en aza indirme amacıyla uygulanan bir yöntemdir (3). Sadece seçilmiş hastalara uygulanmalıdır, her hasta için geçerli olmayabilir. Restriktif stratejinin karşısında liberal strateji yer alır. Restriktif yöntemde, transfüzyona başlamak için daha düşük (en sık 7-8 g/dL), liberal transfüzyon stratejisinde ise daha yüksek bir

hemoglobin eşik seviyesi kullanır (en sık 9-10 g/dL) (2). Çoğu hastada 7-8 g/dL'nin üzerindeki hemoglobin eşiklerinde allojenik eritrositlerle transfüzyondan kaçınılabileceğine dair kanıtlar bulunurken (2), yoğun bakım hastaları, ortopedik ve kardiyak cerrahi hastaları arasında klinik uygulamalarda önemli farklılıklar olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (25-28). Hemoglobin seviyesi 7-8 g/dL tutularak yapılan randomize çalışmalarda, hemodinamik açıdan stabil birçok hasta için (yoğun bakım ve cerrahi hastaları dahil) restriktif stratejinin uygun olduğu saptanmıştır (29,30). Genel olarak, hemodinamik açıdan stabil hastanede yatan hastalarda transfüzyon için Hb eşik değeri;  $\leq 8$  g/dL, erişkin ve pediyatrik yoğun bakım hastaları için Hb  $\leq 7$  g/dL gibi öneriler bulunmaktadır. Restriktif transfüzyon stratejisinin mortaliteyi arttırmadığı, güvenli ve daha az kan kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (31).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology- ESC) tarafından akut koroner sendromlu hastalar için de Hb: 8 g/dL altına düşmedikçe transfüzyon için beklenmesi gerektiği önerilmektedir. Yine semptomsuz yoğun bakım hastalarının Hb:7 g/dL kadar olan değerleri tolere edebildikleri belirtilmektedir. Ancak bütün bu öneriler, preoperatif dönemdeki hastalar için cerrahi girişim sırasında olası kan kayıpları da göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Hastane de yatan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda transfüzyon kararı verilirken hem Hb düzeyi hem de semptomlar birlikte değerlendirilmelidir (32).

ABD'de yapılan çalışmalar sonucunda cerrahi hastalarda transfüzyonla ilgili bazı öneriler vardır (3);

- Kesinlikle gerekenden daha fazla kan nakli yapmayın. Yetersiz doku oksijenasyonunu gösteren kanıt olmadan çoğu stabil hasta için restriktif bir eşik (7-8 g/dL) kullanılmalı. Kanamayan hastalar için eritrosit süspansiyonu standart olmalıdır.

- Hemodinamik instabilite olmadan eritrositleri, demir eksikliği için vermeyiniz.
- Warfarin etkisini tersine çevirmek için kan ürünlerini rutin olarak kullanmayın. Bu genellikle tek başına K vitamini ile elde edilebilir.
- Klinik olarak stabil hastalarda sık kan sayımı yapmayın. Böylece gereksiz yere kan alımından kaçınılmış olur. Kan sayımı için kan sadece klinik olarak önemli yeni bir anormallik tespit edileceğine inanıldığı zaman alınmalıdır.

### 3. Özellikli hasta gruplarında uygulamalar

**Gebeler;** Fibrinojen konsantrasyonun değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle  $<2$  g/L değerler ciddi postpartum hemoraji (PPH) riskinde artışa neden olur. Doğumun başında trombosit  $<100000/\mu\text{L}$  ise ve bu özellikle düşük plazma fibrinojen konsantrasyonu ile birlikteyse PPH riskinde artışın göstergesidir. PPH'i ön görmede aPTT ve PT'nin yararı düşüktür. Sezaryen öncesi traneksamik asit kullanımının göz önünde bulundurulması önerilir (1).

**Pediyatrik hastalar;** Bu hastalarda sentetik eritropoetin, demir tedavisi, hemodilüsyon, otolog kan toplanması, cell salver ve antifibrinolitik gibi tedavi ve yöntemler, hastanın yaşı ve kilosu göz önünde bulundurularak uygulanabilir (24). Bazı yöntemler özellikle küçük çocuklar için uygun değildir. Örneğin, operasyondan 2-4 hafta önce otolog kan toplanması ve gerektiğinde operasyon sırasında verilmesi küçük çocuklar için çok uygun bir yöntem değildir. Ayrıca bu yaklaşımın dezavantajı, bakteri kontaminasyonu ve hata riskinin olmasıdır. Antifibrinolitiklerin ise, yan etkilerine karşı toleransının iyi olması, kullanım kolaylığı, ucuz maliyet gibi bazı avantajları vardır. Özellikle traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asitin pediyatrik kardiyak cerrahide, omurga ve kraniyofasiyal cerrahide kan kaybını azaltmada etkinliği gösterilmiştir. Pediyatrik cell saver kullanılması, mümkün olduğunca çok otolog kanın korunmasına yardım eder.

Ancak bu da her ameliyathanede mevcut değildir, yetişkin bir chamber kullanıldığında yüksek priming volüm gerektirir. İşlem süresi nispeten yavaştır ve düşük bir hematokrit elde edilir (17,24). Son yıllarda, 30 mL'ye kadar düşük kapasiteye sahip olan sürekli ototransfüzyon sistemi gibi gelişmiş cihazların, kraniosinostoz cerrahisinde homojen kan transfüzyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiş ve kilo <10 kg olan hastalarda kullanılmıştır. Bu cihazların kullanımı, tümör hücrelerinin yayılma potansiyeli nedeniyle tümör cerrahisinde tartışmalıdır. Filtre kullanımı ve tümör hücre naklinin riskini en aza indirmek için ışınlama önerilmektedir (17).

Kısaca uygun pediyatrik hastalarda (20);

- Preoperatif otolog bağış
- Preoperatif eritropoetin
- İntraoperatif cell saver
- Akut normovolemik hemodilüsyon
- Antifibrinolitik ilaçlar; traneksamik asit, ε-aminokaproik asit
- Fibrin yapıştırıcılar veya fibrin tutkalı
- Postoperatif dren reinfüzyonu gibi yöntemler uygulanabilir.

**Yehova şahitleri**; Dini inançları ya da başka nedenlerle transfüzyonu reddeden kişiler için cerrahi girişimler sırasında alternatif yollar geliştirilmelidir. Büyük cerrahi girişimlerden önce, hastaların klinik durumu, preoperatif Hb seviyeleri ve demir depoları optimize edilmeli ve anemi düzeltilmelidir. Allojenik transfüzyonu azaltmaya yönelik plan ve program uygulamaya sokulmalıdır (anestezi yöntemi, çeşitli farmakolojik ajan kullanımı, otolog kan alınması, eritropoetin kullanımı gibi) (1,7).

Özellikli hastalar ve cerrahilerde perioperatif transfüzyon gereksinimini azaltan yöntemler, ayrı bölümler halinde daha detaylı şekilde anlatılmıştır.

### **Kaynaklar**

1. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30: 270-382.
2. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion Thresholds and Other Strategies for Guiding Allogeneic Red Blood Cell Transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 12; 10: CD002042
3. Murphy MF, Goodnough LT. The scientific basis for patient blood management. *Transfus Clin Biol*. 2015; 22: 90-6.
4. Apfelbaum JL, Nuttall GA, Connis RT, et al. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015; 122:241-75.
5. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An Analysis of Blood Management in Patients Having a Total Hip or Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 2-10.
6. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. Risk Associated With Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery: A Single-Center Cohort Study. *Anesthesiology* 2009; 110: 574-81.
7. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. I. The pre-operative period. *Blood Transfus*. 2011; 9: 19-40.
8. Weber WP, Zwahlen M, Reck S, et al. The Association of Preoperative Anemia and Perioperative Allogeneic Blood Transfusion With the Risk of Surgical Site Infection. *Transfusion* 2009; 49: 1964-70.
9. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, eds. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005*. Geneva: World Health Organization, 2008
10. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O<sub>2</sub> x kg (-1) x min (-1). *Anesthesiology*. 2000; 92: 407-13.

11. Hébert PC, Carson JL. Transfusion threshold of 7 g per deciliter—the new normal. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1459-61.
12. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of Severe Perioperative Bleeding: Guidelines From the European Society of Anaesthesiology: First Update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34: 332-95.
13. Okuyama M, Ikeda K, Shibata T, et al. Preoperative Iron Supplementation and Intraoperative Transfusion During Colorectal Cancer Surgery. *Surg Today*. 2005; 35: 36-40.
14. Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, et al. Pre-operative Oral Iron Supplementation Reduces Blood Transfusion in Colorectal Surgery-A Prospective, Randomised, Controlled Trial. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007; 89: 418-21.
15. Andrews CM, Lane DW, Bradley JG. Iron Pre-Load for Major Joint Replacement Transfus Med. 1997; 7: 281-6.
16. Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: A Systematic Review of Randomized Trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPO) Investigators. *Transfus Med*. 1998; 8: 309-17.
17. Goobie SM, Haas T. Bleeding Management for Pediatric Craniotomies and Craniofacial Surgery. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24: 678-89.
18. Kurnik NM, Pflibsen LR, Bristol RE, Singh DJ. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Craniostyostosis Surgery. *J Craniofac Surg*. 2017; 28: 1325-9.
19. Crosby E. Perioperative use of erythropoietin. *Am J Ther*. 2002; 9: 371-6
20. White N, Bayliss S, Moore D. Systematic Review of Interventions for Minimizing Perioperative Blood Transfusion for Surgery for Craniostyostosis. *J Craniofac Surg*. 2015; 26: 26-36.
21. Jones SB, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG. The Influence of Crystalloid and Colloid Replacement Solutions in Acute Normovolemic Hemodilution: A Preliminary Survey of Hemostatic Markers. *Anesth Analg*. 2003; 96: 363-8.
22. Jones SB, Whitten CW, Monk TG. Influence of Crystalloid and Colloid Replacement Solutions on Hemodynamic Variables



- During Acute Normovolemic Hemodilution. *J Clin Anesth.* 2004; 16: 11-7.
23. Bowen RE, Gardner S, Scaduto AA, et al. Efficacy of Intraoperative Cell Salvage Systems in Pediatric Idiopathic Scoliosis Patients Undergoing Posterior Spinal Fusion With Segmental Spinal Instrumentation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010; 35: 246-51.
  24. Basta MN, Stricker PA, Taylor JA. A systematic review of the use of antifibrinolytic agents in pediatric surgery and implications for craniofacial use. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28: 1059-69.
  25. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2010; 304: 1568-75.
  26. Hutton B, Fergusson D, Tinmouth A, et al. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres. *Can J Anaesth.* 2005; 52: 581-90.
  27. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA* 2002; 288: 1499-507.
  28. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, 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.
  29. 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.
  30. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *N Engl J Med.* 2007;356:1609-19.
  31. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 49-58.
  32. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1598-660.



## BÖLÜM.5- OBSTETRİK CERRAHİDE TRANSFÜZYON

**Uzm. Dr. Asuman SARGIN**

Obstetrik hastalarda kanama, gebelik haftasına göre ilk 22 hafta içerisinde meydana gelmişse erken gebelik kanaması, 22 haftadan sonra görülürse geç gebelik kanaması olarak adlandırılır. Erken gebelik döneminde en sık düşük ya da düşük tehdidi, dış gebelik veya molar gebelik nedeniyle kanamaya rastlanırken, geç gebelik döneminde bunlara ek olarak plasentanın anormal yerleşimine bağlı kanama olabilir. Bu bölümde obstetrik cerrahi (sezaryen operasyonları) sırasında meydana gelen kanamalarda uygulanan transfüzyon protokollerinden söz edilecektir.

Postpartum kanama, maternal ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Üzerinde önemle durulmasının ve dikkat çekilmesinin nedeni önlenebilir olmasıdır. Postpartum kanama riski yüksek hastaların önceden belirlenmesi, erken tanı, kanamayı önlemeye yönelik müdahaleler, doğru ve zamanında yapılan yönetimle maternal mortalitenin önlenmesinde temel rol oynar (1,2).

### **1. Postpartum Kanama**

Vajinal doğum sonrası  $\geq 500$  mL, sezaryen ile doğum sonrası  $\geq 1000$  mL kanama görülmesi postpartum kanama (PPK) olarak tanımlanmaktadır. Obstetrik kanamalar, %80'den fazla vakada doğum sonrası meydana gelir. Doğum sonrası ilk 24 saat içinde gelişen kanama erken PPK, 24 saat ile 12 hafta arasında meydana gelen kanama ise geç PPK olarak adlandırılır (3-5). Postpartum kanamaya bağlı maternal ölümler, genelde doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde gerçekleşen ve doğumun üçüncü evresinde oluşan sorunlara bağlıdır. Vajinal doğumlarda ise, ciddi postpartum kanama %3 oranında görülür. Hematokrit düzeyinde %10'luk düşme, diğer bir tanımı olsa da, dikkat edilmesi gereken aslında klinik olarak hemodinamik instabiliteye

neden olan solukluk, hipotansiyon, baş dönmesi, oligüri gibi bulguların olmasıdır. Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler sonucu kan hacmi, %30-60 artar dolayısıyla normal vücut yapısındaki bir gebede ortalama 1500-2000 mL'lik bir hacim artışı olmaktadır. Total kan hacminin %10 ve üzeri kaybedildiğinde şok bulguları ortaya çıkar (5).

### **1.1. Postpartum Kanama Etiyolojisi**

PPK'lar iki gruba ayrılabilir. Birinci grup uterus atonisi, travma ve koagülasyon bozukluğu, plasenta retansiyonu, genital lezyon nedenlerinden biri ya da birkaçı nedeniyle meydana gelir (Şekil-1). Bu nedenleri, akılda tutmak için İngilizce baş harflerinden (Tonus, Tissue, Trauma, Thrombin) oluşan 4T kuralı kullanılmaktadır (Tablo-1) (1).

Hastanın postpartum kanama riski, preoperatif değerlendirme sırasında yapılmalıdır. Hastanın vücut kütle indeksinin (VKİ) >40 olması, parite sayısının yüksek olması, çoğul gebelik, uzamış gebelik, fetusun makrozomik olması (>4000 gr), miyom, doğum sonu kanama öyküsü ve/veya doğum öncesi kanama varlığı PPK açısından orta risk olarak değerlendirilirken, anormal plasenta yerleşimi, plasenta akreata veya perkreata şüphesi, trombositopeni varlığı (<70.000 mm<sup>3</sup>/dL), koagülopatisinin olması, aktif kanamasının olması ve orta risk olarak değerlendirilen bulgulardan 2 veya daha fazlasının olması yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (4).

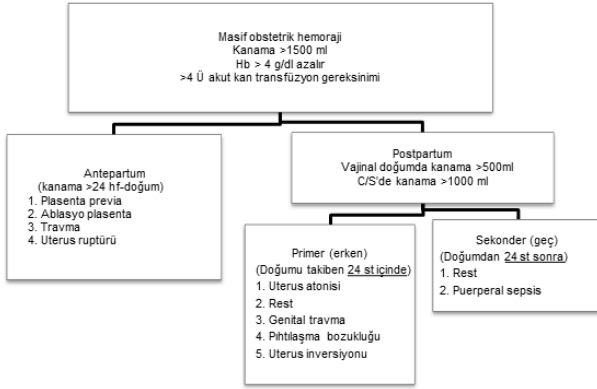
Yapılan bir çalışmada (5) ciddi PPK'lı hastalarda 5 bağımsız faktörden söz edilmektedir; anormal plasenta yerleşimi, INR>1,64, fibrinojen düzeyinin <2g/L, troponin düzeyinin artması, maternal kalp atım hızının >150 atım/dk olmasıdır.

ESA tarafından 2017 yılında çıkarılan Perioperatif Kanama Kılavuzu'na (6) göre PPK ile ilgili öneriler arasında risk değerlendirmesi açısından şunlara dikkat çekilmiştir:

- Fibrinojen düzeyi <2 g/L ise ciddi PPK riskinin göstergesidir ve kanamalı gebede fibrinojen düzeylerinin belirlenmesi önerilir (kanıt düzeyi 2B).

- Travayın başında dinamik trombosit sayısı azalmışsa ya da trombosit sayısı 100.000/μL özellikle plazma fibrinojen seviyesi 2,9 g/L ile birlikteyse PPK riski artabilir (kanıt düzeyi C)
- Travayın başlangıcında aPTT ve PT düzeyi, PPK için düşük prediktif değere sahiptir (kanıt düzeyi C).

Literatürde doğumun 3. evresinde yapılacak yakın izleme ciddi postpartum kanama (>1000 mL) ve anemi olasılığının azaltılabileceği bildirilmektedir (7). Gebelikte meydana gelen hematolojik değişiklikler sonucu, hemodilüsyonel bir anemi görülmektedir. Ancak gebe olmayan kadınlar ile gebelik döneminde meydana gelen aneminin sınıflandırılmasında net bir fikir birliği halen bulunmaktadır. WHO'ya göre gebelik dönemine bakılmaksızın hemoglobin seviyesinin 11 g/L düzeyinin altında olması anemi olarak tanımlanır (8). Anemi ayrıca ılımlı (10–10,9 g/L), orta (7–9,9 g/L) ve şiddetli (<7 g/L) olarak da sınıflandırılmaktadır. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği (ACOG) ve İngiltere Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü'nün (NICE) ilk trimesterinde 11 g/L'nin, ikinci trimesterde 10,5 g/L'nin altında hemoglobin değerini anemi olarak tanımlamışlardır (Tablo-2) (9-12). Gebelikte aneminin temel nedeni demir eksikliğidir (13). Gebe olmayan kadınlarda da normalde demir eksikliği sıklıkla görülürken gebelikte ayrıca kan sirkülasyonundaki değişikliklere bağlı olarak bu eksiklik artar. Gebe kalma sürecinde ek demir ihtiyacının yaklaşık 1 gr olduğu belirtilmektedir (14). NICE kılavuzunda gebelerde 28. haftada anemi açısından tarama önerilmektedir (4). İsviçre kılavuzlarında, ilk trimesterde ferritin düzeyi değerlendirilirken en az bir kez anemi taraması önerilmektedir (12). Serum ferritin değerinin 30 ng/mL'nin altında olması, gebelikte demir eksikliği olarak tanımlanmıştır (13). Ancak ferritin bir akut faz proteini olduğundan, enfeksiyona bağlı yükselme ihtimalini ekarte edebilmek için CRP (C-reaktif protein) düzeyine de aynı zamanda bakılması önerilmektedir.



**Şekil-1.** Postpartum Kanama ve Nedenleri.

**Tablo-1.** Postpartum Kanama için Risk Faktörleri (1).

<b>Tonus (Anormal uterin kontraksiyon)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Uterusun anatomik/fonksiyonel distorsiyonu (yüksek parite, uterin anomaliler, presipite eylem, uzamış eylem, myoma uteri, plasenta previa)</li> <li>➤ Uterin distansiyon (polihidroamnios, çoğul gebelik, makrozomi)</li> <li>➤ İntraamniyotik enfeksiyon (ateş, uzamış membran rüptürü)</li> <li>➤ Mesane distansiyonu</li> <li>➤ Uterin relaksasyona yol açan ajanlar (magnezyum, nifedipin, halotan)</li> </ul>
<b>Doku (Gebelik ürünlerinin retansiyonu)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Plasenta insersiyon anomalileri</li> <li>➤ Koagulum retansiyonu</li> <li>➤ Kotiledon/ suksentriat lob retansiyonu</li> </ul>
<b>Travma (Genital yol travması)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sezaryen kesisinin uzaması (malpozisyon)</li> <li>➤ Uterin rüptür (uterin rüptür ve cerrahi öyküsü)</li> <li>➤ Serviks, vajen ve perine laserasyonu (presipite eylem, operatif doğum)</li> <li>➤ Uterin inversiyon (fundal plasenta, yüksek parite, kontrolsüz traksiyon)</li> </ul>
<b>Trombin (Koagülasyon bozuklukları)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Gestasyonel trombositopeni</li> <li>➤ Hemofili A</li> <li>➤ Preeklampsiye bağlı trombositopeni</li> <li>➤ Yaygın damar içi pıhtılaşma</li> <li>➤ Terapotik antikoagülasyon kullanımı</li> <li>➤ İdiopatik trombositopenik purpura</li> <li>➤ Von Willebrand hastalığı</li> </ul>

**Tablo-2.** Gebelik Dönemlerinde Anemi.

Gebelik haftası	Anemi: <Hb düzeyi (g/dl)
<b>İlk trimester: 0-12</b>	11
<b>İkinci trimester: 13-28 hafta</b>	10,5
<b>Üçüncü trimester: 29. hafta – gebelik sonu</b>	11

## **1.2. Postpartum Kanamanın Önlenmesi**

WHO, Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) gibi kuruluşların 2012 yılında yapılan araştırma sonuçları ve uzman görüşlerine dayanarak hazırladıkları kılavuzlarda, PPK'nın önlenmesine yönelik en güncel kanıta dayalı uygulamaları sunmuşlardır (4,15). Doğumun 3. evresinin aktif yönetimi ile ciddi postpartum kanama ve anemi riskinin azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle postpartum kanamanın önlenmesinde bu evrenin aktif yönetimi önerilmektedir (7). Aktif yönetimin temeli, uterotonik ajanların rutin kullanılması olarak belirtilmektedir (4).

### **1.2.1. Uterotonik Ajanların Kullanımı**

WHO, tarafından 2012 yılında yayınlanan "postpartum kanamanın önlenmesi ve tedavisi için öneriler" rehberinde, doğumun 3.evresinde postpartum kanamayı önlemek için uterotonik ajanların kullanılması ve uterotonik ajanlardan da ilk tercih olarak oksitosin önerilmektedir (4). Yine Kanada Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti (SOGC), 2009 yılında hazırladıkları klinik uygulama rehberinde postpartum kanamayı önlemek için tercih edilmesi gereken ilaç olarak oksitosini (kanıt düzeyini I-A) bildirmiştir (16). FIGO ve Uluslararası Ebelik Konfederasyonunun (ICM), 2003 yayınladığı kılavuzda ve dünya sağlık örgütünün 2012'de postpartum kanamanın önlenmesi ve tedavisi için öneriler rehberinde, oksitosin olmadığı durumlarda alternatif olarak öncelikle misopristol olmak üzere diğer uterotoniklerin kullanılması önerilmiştir (4,17). Bu uterotonik ajanlar için herhangi bir doz protokolü belirlenmemiş olsa da rutin kullanımının postpartum kanama riskini yaklaşık %40

azalttığı bildirilmiştir. Rutin profilaktik uterotonik kullanımı ile tedavide kullanılacak olan uterotonik gereksiniminin azaldığı da belirtilmiştir (18).

Oksitosin, intravenöz ve intramüsküler yoldan uygulanabilen, hızlı etkili, kan basıncı üzerine etkisi olmayan, plasenta retansiyonuna yol açmayan, 3. evreyi uzatmayan, vajinal ve sezaryen doğum sonrası postpartum kanama profilaksisinde ilk tercih edilen ajandır. Metilergonovin, hipertansif yan etkisi (özellikle hipertansif olgularda) bulunan bir ajandır. Oksitosinin olmadığı veya kullanılmadığı durumlarda misoprostol tercih edilir. Günümüzde postpartum kanama profilaksisinde için riskli vajinal doğumlarda ve sezaryen sonrası karbetosin önerilmeye başlanmıştır. Uzun etkili oksitosin analogudur ve ek uterotonik gereksinimini azaltır (1,4).

## **2. Postpartum Kanamanın Yönetimi**

Postpartum kanama açısından üzerinde durulması gereken en önemli nokta, erken dönemde tanınmasıdır. Erken tanı maternal mortalite ve morbiditenin azaltılması için önemli bir adımdır (21). Normalde gebelikte artan plazma hacminin çoğunluğunu kırmızı kan hücresi oluşturur. Buna bağlı olarak %25 kadar artan kan hacmi sonucunda dolaşım hacmi de artar. Gebelikte görülen bu hipervolemi nedeniyle hipovolemi bulguları daha geç ortaya çıkabilmektedir (22). Plasental kan akımı yaklaşık 500-700 mL/dk olup uterin kanama sonucunda tüm kan hacmi 5-10 dakika içinde kaybedilebilir. Doğum eyleminin 3. evresi tamamlansa da myometriyum kasılmazsa plasental alandan kanama devam etmektedir.

Kanamanın nedeni ne olursa olsun alınacak genel tedbirler; hemorajik şokun önlenmesi için geniş damar yolu açılarak sıvı replasmanı (kristaloid ve/veya kolloid) başlanmalıdır. Akut kan kaybında çok önemli bir konu da zamandır. Tedaviye geç başlanırsa hastadaki preşok tablosu, çoklu organ disfonksiyonuna, morbidite ve mortaliteye neden olur.



Son dönemlerde uygulanan protokollerde, düzenli kanama takibi ve anormal kanamanın erken fark edilmesinin çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (23). Ancak operasyon dışında gelişen bir kanamanın miktarının görsel olarak tahmini daha kolay olurken operasyon sırasında bunun oldukça zor olduğu da belirtilmektedir. Buna yönelik yapılan bir çalışmada görsel olarak yapılan tahminlerde bu yanılma oranının %30-50 arasında olduğu ve kanamanın olduğundan daha az tahmin edildiği bildirilmiştir (24).

Postpartum kanama olduğunda multidisipliner bir yaklaşım şarttır ve önce yardım istenmelidir (4). Postpartum kanama yönetiminde temel hedef kan hacminin ve oksijen taşıma kapasitesinin düzeltilmesidir. Transfüzyon kararı alırken klinik bulgular temel faktör olmalı, laboratuvar değerlerinin beklenmesi ile zaman kaybedilmemelidir (19).

Postpartum kanamada etiyolojiyi belirlemek ve buna yönelik tedavi yapmak gerekir. En sık neden uterin atoni olduğu için öncelikle uterin tonus değerlendirilmeli (25,26), uterin masaj ve uterotonik ajanlar başlanmalıdır (Tablo-3).

**Tablo-3.** Postpartum kanama profilaksisinde kullanılan uterotonik ajanlar

	WHO (4)	RCOG (19)	SOGC (16)	T.C Sağlık Bakanlığı (20)
<b>Oksitosin</b>	10 IU, İM/İV	5 IU, yavaş İV (sezaryen ile doğum) 5 IU, İM (vajinal doğum)	10 IU, İM	10 IU, İM
<b>Ergot türevleri</b>	0,2 mg, İM	0,5 mg ergometrin/ 5 IU oksitosin, İM	0,2 mg, İM	0,2 mg, İM
<b>Misoprostol</b>	600 µg, PO		600-800 µg, PO/sublingual/rektal	600 µg, PO
<b>Karbetesin</b>			100 µg, yavaş, İV	

## 2.1. Traneksamik Asit

Traneksamik asit (TXA), plazminojen üzerindeki lizin reseptör bölgesine yarışmalı olarak bağlanarak plazminojenin plazmine dönüşümünü engelleyen sentetik bir lizin analogudur. TXA'in, majör cerrahiler sonrası kan kaybını ve transfüzyon gereksinimini azalttığı, travma hastalarında mortaliteyi düşürdüğü bildirilmektedir. Kanama kontrolünde uterotoniklere ek olarak traneksamik asitin kullanımını, peripartum hemorajide en kısa sürede İV 1 gr'lık dozda verilmesi kılavuzlarda öneriler arasına girmiştir (6). Kanama devam ederse tekrarlanması önerilir. Ancak erken kullanımı konusunda halen tartışmalar devam etmektedir (27).

WHO kılavuzlarında da uterus atonisi gelişen uterotonik ajanlara dirençli veya kanamanın en azından bir kısmının travma sonucu olması durumunda TXA kullanımını önerilmektedir (4).

Fleischer ve Meiowitz (28), doğumda profilaktik TXA kullanımını, PPK açısından risk faktörleri olan ama kan ürünlerini reddeden, farmakolojik olarak antikoagulan alan, ciddi PPK için yüksek risk taşıyan (plasenta previa/accreta vb) hastalara önermektedirler.

## 2.2. Kriopresipitat, Fibrinojen Konsantresi

Postpartum kanama açısından fibrinojen seviyesinin  $<2$  gr/L olması önemli bir parametredir. Kılavuzlarda, kanaması olan hastalarda fibrinojen düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Dinamik trombosit sayısında azalma olursa veya doğumun başlangıcında trombosit  $<100000/\text{mm}^3$  düşerse ve aynı zamanda bu durum 2,9'dan daha düşük plazma fibrinojen seviyesi ile beraberse PPK riskinde artış olabileceği vurgulanmıştır (1). İngiltere'de kriopresipitat edinsel hipofibrinojenimi de kriopresipitat ilk tercih olsa da birçok Avrupa ülkesinde viral transmisyon nedeniyle bunun kullanımından uzaklaşmış, fibrinojen konsantresi tercih edilmeye başlanmıştır (29). Fibrinojen konsantresinin

avantajı, viral transmisyonun olmaması, standart konsantrasyonda fibrinojen olması ve kan grubu uyumsuzluğu gibi bir sorun yaşanmamasıdır ancak oldukça pahalı bir ajandır (24).

### **2.3. Eritrosit Süspansiyonu**

PPK sonrası akut anemide, optimum transfüzyon için net bir hemoglobin değeri belirlenmemesine rağmen mevcut kılavuzlar 7-8 g/L'a transfüzyon önermektedir. Daha restriktif yaklaşımda ise aktif kanamanın devam etmemesi koşuluyla <6 g/L hemoglobin değerinde transfüzyon önerilmektedir (30). Laktat değeri, PPK için yeterli bir resüsitasyon göstergesi olarak belirtilmese de travma ve yoğun bakım hastalarında perfüzyonu ve resüsitasyonu değerlendirmede kullanmanın yararlı olduğu vurgulanmaktadır (31).

### **2.4. Taze Donmuş Plazma**

İngiltere Obstetri ve Jinekoloji Derneği (RCOG) tarafından taze donmuş plazma (TDP) kullanımı, PPK'nın devam ettiği ve kanamanın kontrol altına alınamadığı, aPPT ve/veya PT'ın uzadığı durumlarda önerilmektedir. Uygulama dozu olarak her eritrosit süspansiyonu (ERT) için bir TDP replasmanı yapılması tavsiye edilmektedir (32). Özellikle ABD ve İngiltere'de obstetrik hastalardaki majör kanama protokollerinde ERT/TDP oranını 1:1 olarak verilmektedir. Bu ürünlerin verilmesi ile koagülasyon faktörlerinin replasmanı sağlanarak trombin üretimi ve fibrinojen düzeyi korunmaya çalışılır (33).

### **2.5. Trombosit Süspansiyonu**

Birçok kılavuzda trombositin  $>50000/\text{mm}^3$  tutulmasının kanama riski açısından yeterli olduğu belirtilmiş ancak aktif kanaması olan hastalarda, bu seviyenin korunabilmesi için  $75000/\text{mm}^3$  altına düştüğünde replasmana başlanması önerilmiştir (34). Kan kaybı  $>4500$  mL olanlar, preeklampsi, idiyopatik trombosit purpurası (ITP) ve gestasyonel

trombositopenisi olan hastalar dışında trombosit replasmanının gerekli olmayacağından söz edilmektedir (35). Daha öncesinde protokollerde ERT/TDP/Trombosit oranı 1:1:1 olarak verilirken, günümüzde ampirik trombosit replasmanının doğru olmadığı vurgulanmaktadır (4). Burtelow ve ark (36), obstetrik hastalarda masif kan transfüzyonu protokolünde ERT/TDP/Trombosit oranını 6:4:1 olarak önermektedir.

## **2.6. Faktör Konsantreleri**

Faktör konsantreleri genel olarak hemofili gibi konjenital hematolojik hastalıklarda kullanılır. Ancak son dönemlerde majör travmalarla ilişkili akut kan kaybında da kullanılması gündeme gelmiştir. Ancak majör PPK'lı gebelerde kullanılması uygulanan bir yöntem değildir (27).

## **2.7. Rekombinant Faktör VIIa**

Hayatı tehdit eden PPK'nın tedavisinde ya da histerektomiye önlemek amacıyla rekombinant aktive faktör VIIa (rFVIIa) gündeme gelmişse de esas endikasyonları arasında yer almamaktadır. RCOG'a göre, yaşamı tehdit eden PPK'larda fibrinojen düzeyi 1 gr/dL ve trombosit  $>20000/\text{mm}^3$  olan hastalarda kullanılmasını önermekteyse de bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (40). NICE önerileri arasında ise, rFVIIa konsantresi kullanmak yerine fibrinojen düzeyini ve/veya trombosit sayısını yükseltmenin daha etkili olabileceği yer alır (37).

## **2.8. Protrombin Kompleks Konsantresi**

Protrombin kompleks konsantresinin içinde faktör II, IX, X ve bazen faktör VII bulunmaktadır. Ciddi PPK'da fibrinojen konsantresi ile kombine kullanımına dair araştırmalar devam etmektedir. Protrombin kompleks konsantresi, gebe olmayan kişilerde görülen trombotik olaylarla ilişkilidir. Mevcut kanıtların yetersiz olması nedeniyle henüz klinik çalışma ortamı dışında kullanılması önerilmemektedir (27).

**Özetle;** PPK meydana geldiğinde (4,20,38);

- Yardım istenmeli (deneyimli obstetrisyen, anestezi ekibi, ebe, girişimsel radyolog, hematolog)
- En az iki geniş damar yolu açılmalı (14-gauge), arter kateterizasyonu için hastanın durumu değerlendirilmeli
- Tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, kan grubu, antikor taraması, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri için venöz kan örneği alınmalıdır
- Kan ve kan ürünleri kontrol edilmeli, yoksa hazırlatılmalıdır
- Eğer hasta monitörize değilse kan basıncı, nabız ve solunum sayısının izlenmesi için hemen monitörize edilmeli
- İdrar sondası takılmalıdır
- Kristaloid sıvı infüzyonu başlanmalıdır
- Kan ve kan ürünleri, transfüzyon ihtiyacı açısından değerlendirmelidir
- Maske ile oksijen verilmelidir (10-15 L/dk)
- Hava yolu desteğinin yeterli olmadığı durumlarda endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır
- Hasta ısıtılmaya başlanmalıdır
- Kanama etiyolojisinin belirlenmesi ve tedavisine yönelik girişimler uygulanmalıdır
- Kanama kontrol altına alındıktan sonra yoğun bakım ünitesinde takip açısından değerlendirilmelidir

Bunun yanı sıra unutulmaması gereken noktalar;

1. PPK sırasında kristaloid-kolloid aşırı kullanımı yüklenme sonucu dilüsyonel koagülopati ve koagülasyon faktörlerinde değişiklikler görülebilir. Yine fazla kolloid infüzyonu, trombosit disfonksiyonuna neden olabilir. Fibrin polimerizasyonunu inhibe edebilir ve/veya fibrinolitik aktiviteyi bozabilir (39).
2. Eritrosit süspansiyonu ile TDP oranını optimize etmek önemlidir. Ciddi PPK sırasında, ERT: TDP: Trombosit oranı 6:4:1 önerilmektedir (40).

3. Kriopresipitat veya fibrinojen konsantresi uygulanması son kılavuzlara girmiştir ve fibrinojen seviyesi, PPK tahmininde kullanılan önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir.
4. Traneksamik asit kullanımı da kılavuzlarda bulunur.
5. Diğer koagülasyon faktör konsantrelerinin kullanımı ise tartışmalıdır.

### **3. Postoperatif İzlem**

Hastaların postoperatif dönemde, operasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonlar ya da masif transfüzyonların neden olabileceği sorunlara bağlı olarak yoğun bakımda izlemleri gerekebilir. Masif kan transfüzyonu sonrası temel laboratuvar testleri (hemogram, biyokimya) dışında PZ aPTT, INR ve fibrinojen seviyelerinin her saat kontrolü önerilmektedir. Fakat bu testlerin hiçbiri trombosit fonksiyonunu, FXIII düzeyini veya fibrinolitik aktiviteyi değerlendirmede yardımcı olamaz. Bunun için tromboelastogram (TEG) veya tromboelastometri (ROTEM) gibi farklı cihazlara ihtiyaç vardır (39,41). Ancak NICE, PPK'lı hastalarda bunların rutin kullanımını önermemektedir (11).

Masif kan transfüzyonlarında sonra plazma elektrolitleri sıklıkla kontrol edilmeli, özellikle hiperpotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperkloremi görülebilir (42).

### **Kaynaklar**

1. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al (Clinical Practice Obstetrics Committee). Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage: No. 235 October 2009. Int J Gynaecol Obstet 2010;108:258-67.

2. Çağlıyan E. Postpartum kanamada yönetim. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2015;8:19-24.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2006;108:1039-47.
4. WHO [Internet]. Italy: WHO Press; 2012. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. [Updated: 2012; Cited 2014, April 16]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf).
5. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, et.al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. Intensive Care Med. 2011; 37: 1816-25.
6. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34: 332–95.
7. Begley CM, Gyte GM, Murphy DJ, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD007412.
8. World Health Organization. Blood Transfusion Safety Team. (2001). The Clinical use of blood: handbook. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42396>.
9. Breymann C, Honegger C, Hosli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet. 2017; 296: 1229–34.
10. Pavord S, Myers B, Robinson S, et.al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2012; 156: 588-600.
11. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. National Institute for Health Care and Excellence (NICE); 2008
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol. 2008; 112: 201-7.
13. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et.al. Global, regional and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and

- pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*. 2013; 1:e16-25.
14. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1567s-74s.
  15. FIGO Guidelines, Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. Management of the second stage of labor. *Int J Gynecol and Obst*. 2012; 119:111-6.
  16. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. Canada: SOGC Clinical Practice Obstetrics Committee; 2009.
  17. ICM, FIGO. Management of the third stage of labour to prevent postpartum hemorrhage. *JOGC* 2003; 25: 952-3.
  18. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, et al. Prophylactic use of oxytocin in third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001808.
  19. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clampig of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA* 2007;297:1241-52.
  20. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlanması Genel Müdürlüğü. Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi. 2009.
  21. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*. 2014; 54: 1756-68.
  22. Rath WH. Postpartum hemorrhage-update on problems of definitons and diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 421-8.
  23. Collis R, Guasch E. Managing major obstetric haemorrhage: Pharmacotherapy and transfusion/ Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017; 31: 107-24.
  24. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG* 2006; 113: 919-24
  25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top Guideline No. 52, December 2016.



26. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, et al. Treatment for primary postpartum hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD003249.
27. Shakur H, Roberts I, Bautista R, 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*. 2011; 376: 23-32
28. Fleischer A, Meirowitz N. Care bundles for management of obstetrical hemorrhage: *Semin Perinatol*. 2016; 40: 99-108.
29. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015; 125: 1387-93.
30. Prevention and management of postpartum haemorrhage: green-top guideline No.52. *BJOG* 2017; 124: 106-49.
31. Gale SC, Kocik JF, Creath R, et al. A comparison of initial lactate and initial base deficit as predictors of mortality after severe blunt trauma. *J Surg Res* 2016; 205: 446-55.
32. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Analg*. 2013; 116: 155-61.
33. Saule I, Hawkins N. Transfusion practice in major obstetric haemorrhage: lessons from trauma. *Int J Obstet Anesth*. 2012; 21: 79-83.
34. Jones RM, de Lloyd L, Kealaher EJ, et al. Platelet count and transfusion requirements during moderate or severe postpartum haemorrhage. *Anaesthesia* 2016; 71: 648-56.
35. Burtelow M, Riley E, Druzin M, et al. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion*. 2007; 47: 1564-72.
36. Kenyon S. National Institute of Clinical Excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg55/chapter/guidance> [accessed 8 January 2017].
37. World Health Organization. Blood Transfusion Safety Team. (2001). *The Clinical use of blood: handbook*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42396>
38. Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue

- plasminogen activator added ex vivo. *Br J Anaesth* 2008; 100: 307–14.
39. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM1)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*. 2010; 14: R55.
  40. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19:1e228.
  41. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3). CD007871.
  42. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest*. 1981; 12: 141-54.

## BÖLÜM.6- ORTOPEDİK CERRAHİDE TRANSFÜZYON

**Uzm Dr. Zeynep ÇAĞIRAN**

Travma cerrahisi olsun ya da olmasın, erişkin ve pediyatrik ortopedik cerrahi vakalarında ciddi kan kaybına bağlı olarak perioperatif dönemde sıklıkla kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi vakalarda anemi, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte kan transfüzyonunun da bir doku-hücre transplantasyonu olduğu unutulmamalıdır. Burada amaç hastaya doğru zamanda, güvenli, uygun kan ve veya kan ürününün kullanımı olmalıdır (1,2). Eski dönemlerde transfüzyon uygulamaları denildiğinde allojenik kan transfüzyonu anlaşılmaktayken, günümüzde allojenik kan transfüzyonunun yüksek maliyeti ve klinik riskleri nedeniyle multimodal kan transfüzyon programları oluşturulmuştur. Buradaki yaklaşım, restriktif transfüzyon kriterlerinin benimsenmesi, tam kan yerine kan ürünlerinin tercih edilmesi, elektif vakalarda otolog kan transfüzyonunun tercih edilmesi, uygun ilaçlarla eritropoezin uyarılması, kanama kontrolünün sağlanması ve hastanın anemiye toleransının optimize edilmesi olarak sayılabilir (3-5).

### **1. ANEMİ**

Anemi, hasta için geçerli referans aralığının altındaki hemoglobin veya hematokrit değeridir. Hemoglobin ve hematokrit düzeyi, yaş ve cinse göre değişiklik gösterdiğinden referans aralığı belirlenirken bu parametrelere göre düzeltilmelidir. WHO tarafından hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL altında olması anemi olarak tanımlanır (6). Anemi tedavi edilmediğinde fiziksel ve bilişsel fonksiyonlarda

bozulma, depresyon, konjestif kalp yetmezliği gibi morbiditelere neden olarak hastanede yatış sürelerini uzatabilirken aynı zamanda mortalite riskini artırmaktadır (7). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Cerrahi Kaliteyi Geliştirme Programında cerrahi uygulanan hastalarda anemi sıklığı %30,4 olarak bildirilmiştir (1). Avrupa'da ise bu oran %28,7 olarak belirtilmiştir (8). Ayrıca anemi insidansı, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklarına göre değişiklik göstermektedir. Altta yatan cerrahi neden de anemiyi öngörmeye önemlidir. Kalça fraktürü nedeniyle opere olacak yaşlı hastalarda anemi insidansı %5 iken, Dukes sınıflamasına göre evre 4 kolon kanserlerinde bu oran %75,8 olarak bildirilmiştir (9). Bununla birlikte postoperatif anemi, preoperatif anemiye göre daha sıktır ve büyük cerrahi girişimlerden sonra %90'a kadar çıkmaktadır (9).

Aneminin yönetimi, ameliyat öncesi hasta muayenesi ile başlar. Beslenme bozuklukları, hemoglobinopatiler, böbrek yetmezliği, gastrointestinal sistem hastalıkları, travma gibi birçok etken aneminin nedeni olabilir (10). Bunlar arasında fonksiyonel demir eksikliği, aneminin en sık nedenidir. Eğer operasyon sırasında orta-ağır şiddette kan kaybı bekleniyorsa, hastalarda preoperatif dönemde tam kan sayımı, serum ferritin, transferrin doygunluğu, inflamasyon markerları (CRP) ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Transfüzyon alternatifleri iyileştirme ağı rehberleri (NATA) elektif ortopedik cerrahiden 28 gün öncesinde hemoglobin seviyelerinin bakılmasını önermekteyken (11) ESA, kanama ihtimali olan hastalarda cerrahiden 4-8 hafta önce bakılmasını tavsiye etmektedir (12).

### **1.1 Preoperatif Aneminin İlaçla Tedavisi**

Demir eksikliği anemisi, neden olan etken göz önünde bulundurularak oral veya İV demir preparatlarıyla ve/veya rekombinant eritropoetin ile düzeltilmelidir. Oral demir, düşük maliyetlidir ancak emilimi 2-16 mg/gün'dür. Eğer

demir eksikliği anemisi ciddi ise aneminin düzeltilmesi uzun zaman alabilir. Aynı zamanda karın ağrısı, konstipasyon ve diyare gibi durumlar ilacın toleransını güçleştirebilir. Eğer oral demir tedavisine bir kez başlandıysa, mutlaka operasyon öncesi hemoglobin seviyesi kontrol edilmelidir. Eğer operasyon 6 hafta içinde gerçekleştirilecekse veya hastanın oral demire intoleransı varsa İV demir preparatı tercih edilebilir. Hemoglobin seviyelerini yükseltmekte oral demir ile kıyaslandığında İV demir preparatı daha etkilidir (13).

Rekombinant eritropoetin, eritropoezi uyarmaktadır. NATA rehberlerinde, transfüzyon alternatiflerinin ilerlemesi için ortopedik cerrahiye alınacak beslenme bozukluğu düzeltilmiş veya ekarte edilmiş anemi hastalarında rekombinant eritropoetin kullanımı önerilmektedir (11). Ancak rekombinant eritropoetin, hemoglobin seviyelerinde hızlı ve gereğinden fazla olan artış ve diğer hücreler üzerindeki trofik etkiye sekonder olarak hipertansiyon, iskemik ve trombotik olaylarla ilişkilendirilmiştir (14).

## **1.2 Kan Kaybının ve Kanamanın Azaltılması**

Aneminin önlenmesinde önemli bir noktada operasyon sırasında kan kaybının önlenmesidir. Ortopedi hastalarından diğer tüm cerrahi branşlarda olduğu preoperatif dönemde dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastada veya ailesinde kanama bozukluğu öyküsü veya daha önceki geçirilmiş cerrahilerinde kanama ile ilişkili sorun yaşayıp yaşamadığı sorulmalıdır. Hastalar intraoperatif kanamaya neden olabilecek medikal tedaviler ve ilaçlar açısından sorgulanmalıdır. Bu ilaçların devam edip etmemesi gerektiğine, tedaviyi başlayan hekimin görüşü alınarak ve kar-zarar ilişkisi değerlendirilerek karar verilmelidir.

Genel anesteziye kıyasla spinal veya epidural anestezinin, yaptıkları sempatik blokaja bağlı kan basıncındaki düşme ve

venöz tonustaki azalma sonucu cerrahi kanamayı azalttıkları bildirilmiştir (15). Ayrıca bazı cerrahi prosedürlerde uygulanan prone pozisyonu gibi hastaya verilen bazı pozisyonlar, cerrahi bölgede venöz basıncın ani artışına neden olup kanamaya yol açabileceğinden, hasta pozisyonlarına dikkat edilmeli, venöz geri dönüş sağlanmalıdır (5). Kanama miktarını azaltıp daha iyi bir cerrahi görüş alanı sağlamak amacıyla, kontrollü hipotansif anestezi de uygulanabilir. Ayrıca koagülasyona olumsuz etkileri nedeni ile perioperatif hipotermi, asidoz ve hipokalsemiden kaçınılmalıdır. Travma nedeniyle oluşan istemsiz hipotermi veya vücut ısısının kötü yönetilmesi, intraoperatif dönemde olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilebilir. Örneğin 32,2°C izole hipotermi %23 mortalite ile ilişkiliyken travmaya bağlı 32°C'nin altındaki vücut sıcaklıkları %100 mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda perioperatif aktif ısıtma yöntemleri kullanılmalıdır. Ayrıca hipotermiye sıklıkla asidoz da eşlik edebileceğinden metabolik bozukluklarında düzeltilmesi gerektiği unutulmamalıdır (16).

Bazı ortopedik vakalarda cerrahi sahadan kanamayı önlemek için turnike kullanımı düşünülebilir. Epsilon aminokaproik asit ve traneksamik asit gibi bazı hemostatik ajanların kanama kontrolü üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (5). Bu ilaçlar lizin analogları olup plazminojenin lizin bağlayıcı ünitelerine bağlanarak, fibrin ve fibrinojenin bağlanmasını azaltır, fibrinolizi inhibe ederler. Traneksamik asit ile yapılmış çalışmalar daha fazla sayıda olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde amino kaproik asit kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır (17). Çoğu çalışmada total aminokaproik asit dozu 20-30 gr veya total traneksamik asit dozu ise 2-25 gr (genelde 2-8 gr) olarak belirtilmiştir (18). Total eklem artroplastilerinde traneksamik asitin intravenöz veya topikal kullanımı ile intraoperatif kan kaybı ve postoperatif allojenik kan transfüzyon ihtiyacının azaltıldığı gösterilmiştir (16,19).

Kardiyak cerrahi sonrası nöbet insidansının traneksamik asit kullanımıyla artış gösterdiği bildirilmişse de bu etki yüksek dozlarla ilişkilendirilmiştir (20). İki gram gibi düşük dozların kullanıldığı ortopedik vakalarda nöbet nadir görülmüştür (16). Fibrin yapıştırıcı gibi diğer topikal hemostatik ajanların da ortopedik cerrahi girişimlerinde kan kaybını dolayısıyla allojenik kan transfüzyonu ihtiyacını %54 oranında azalttığı gösterilmiştir (21).

Kanamanın 1000 mL'den fazla olması beklenen ortopedi vakalarında cell saver cihazı ile hücre toplama işlemi düşünülebilir. Bu işlemde söz edilen cihaz, ameliyat sırasında cerrahi sahada biriken kanı toplayıp, kanı işledikten sonra yeniden hastaya geri vererek transfüzyon gereksinimini azaltır. Ancak geri verilen kan, pıhtılaşma faktörleri, trombosit veya plazma içermemekte dolayısıyla hasta ek hemostatik tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir. Ayrıca yöntem pahalı ve ulaşılabilirliği sınırlıdır. Cerrahi sahadan aspire edilebilecek maliyetli hücre ve bakteriler endişe oluşturmaktadır (5).

Akut normovolemik hemodilüzyon (ANH); anestezi indüksiyonu öncesinde veya sonrasında kalın bir venden (genelde santral ven kateterinden) kan alınırken aynı anda kristalloid ya da kolloid gibi sıvılarla volümün replase edilmesi, gerektiğinde alınan bu kanın hastaya geri verilmesidir. Ancak ciddi anemi varlığı, kardiyak disfonksiyon, kontrol altında olmayan hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kanama problemleri, bakteriyemi, solunum problemleri ANH için kontrendikasyon oluşturmaktadır. ANH, basit ve ucuz bir kan koruma stratejisi olmasına rağmen, etkinliğinin tartışmalı olması, cerrahiye başlama süresini geciktirmesi, uğraştırıcı olması gibi nedenlerle günümüzde uzun süreli olmayan ortopedik cerrahilerde çok tercih edilmemektedir (18).

Kan tetkikleri için istem sıklığının minimize edilmesi de iyatrojenik aneminin önlenmesine katkı sağlar. Ayrıca çok sık kan alınmasının gerektiği durumlarda, maliyeti arttırmakla birlikte çocuk kan alma tüplerinin kullanılmasının daha iyi olduğu da görülmüştür (22). Yine kan alma işlemleri için santral venöz kateter ve arteriyel kanül sistemlerinin kullanımı, gereksiz alınan veya atılan kan miktarını azaltabilir (23).

Elektif ortopedi hastalarında kan transfüzyonu için geçerli olan eşik değer tanımlamaları, diğer cerrahilerde olduğu gibidir. NICE, akut miyokard infarktüsü ve majör kanaması olmayan Hb değeri 7 g/dL olan hastalarda daha restriktif bir transfüzyon politikası uygulanmasıyla transfüzyon sonrası Hb'nin 7-9 g/dL olarak hedeflenebileceğini ancak kardiyovasküler sistem hastalığı olan hastalarda daha liberal bir yaklaşım izlenebileceğini belirtmektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda ise transfüzyon için eşik Hb seviyesinin 8 g/dL ve transfüzyon sonrası ise 8-10 g/dL olması önerilmektedir (24).

Operasyon sırasında kanamaya bağlı hipotansiyon gelişen hastalarda, hastanın anemiye fizyolojik toleransını artırmak amacı ile inspire edilen oksijen miktarı artırılabilir, organ perfüzyonunu sağlamak amacıyla vazopressör ilaçlarla hemodinamik stabilizasyon sağlanabilir. Uygun analjezi ve enfeksiyon kontrolü de oksijen tüketimini azaltmaktadır.

## **2. TRAVMA İLİŞKİLİ KOAGÜLOPATİDE HASTA KAN YÖNETİMİ**

Travma hastalarında ilk 1 saat içindeki önlenebilir ölümlerin en sık nedeni posttravmatik kanamalardır. Tüm kanamalı travma hastalarının üçte birinde ise hastaneye daha kabul aşamasında travma ilişkili koagülopati (TİK) bulguları görülmektedir. Travma ilişkili mortalitelerin %40'ının nedenini derin koagülopatiler oluşturur (25). Burada etken mekanizma, diffüz mikrovasküler kanama ile sonuçlanan



kompleks bir patofizyolojik süreçtir. Mekanizma, travmanın tetiklediği şok, doku hasarı ilişkili trombomodulinin up-regülasyonu, trombin- trombomodülin kompleks oluşumu, antikoagülan ve fibrinolitik yolların aktivasyonudur. Asidemi, hipotermi, dilüsyon, hipoperfüzyon, koagülasyon faktörlerinin tüketimi, yaş, genetik, komorbid hastalıklar ve oral antikoagülanlar koagülopatinin şiddetini etkilemektedir. Bu kadar karmaşık bir soruna yaklaşımı kolaylaştırmak amacıyla, majör kanama ve koagülopati sonrası yönetim üzerine çok merkezli bir Avrupa kılavuzu yayınlanmıştır (26).

Ciddi kanamalarda yönetim, cerrahi veya travma sonrası altta yatan kanama nedeninin düzeltilmesi, kan ürünleri ile sıvı resüsitasyonu, meydana gelen koagülasyon defektlerinin tanı ve tedavisini içermektedir. TİK sonrası yönetim de ise, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombosit konsantresi verilir veya koagülasyon durumunu gösteren laboratuvar bulguları ve/veya viskoelastik testler ile hedefe yönelik koagülasyon faktörlerinin uygulanır (27).

Mortalitesi yüksek ciddi travma hastalarının %50'inde ölüm hasardan sonraki ilk 24 saatte gerçekleşmektedir (28). Bu nedenle kanayan travma hastaları hastaneye başvurudan sonraki en kısa süre içerisinde acil operasyona alınmalıdır. Hayatı tehdit eden kanamalar cerrahi kanama kontrolü sağlanıncaya kadar lokal bası uygulanması veya turnike kullanımı ile kontrol altına alınmalıdır. Her ne kadar turnike kullanımında maksimum 2 saatin geçilmemesi gerektiği söylene de 6 saate kadar turnike uygulandığı bildirilen vakalar bulunmaktadır (29,30). Turnikenin uzun süre kullanılmasına bağlı sinir paralizisi ve ekstremitelerde dolaşım bozukluğu bildirilen vakalar varsa da nadirdir (31).

Kanayan veya kanadığından şüphe edilen travma hastalarında hipoksemiden kaçınılmalıdır. Hastalara normoventilasyon uygulanmalı, serebral herniasyondan şüphelenilirse kısa süreli zaman kazanmak amacıyla

hiperventile edilmelidir. Hiperventilasyon ve hipokapni hastada vazokonstriksiyonla beraber serebral kan akımını azaltır ve bozulmuş doku oksijen sunumuna neden olabilir. Hipovolemik hastalarda pozitif basınçlı ventilasyon venöz geri dönüşü engelleyerek hipotansiyon ve kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Ancak olası serebral herniasyon vakalarında kısa süreli periyotlarla hiperventilasyon, kafa içi basıncını azaltmak amacıyla kullanılabilir. Ancak en kısa zamanda normoventilasyona geçilmelidir. Özellikle travmatik beyin hasarı olan hastalarda hipokseminin negatif etkileri iyi bilinmektedir (32).

Kanamanın değerlendirilmesinde Hb seviyesinin başlangıç ve tekrarlayan ölçümleri değerlidir. Kanamanın ciddiyeti ve şokun değerlendirilmesinde ise serum laktat ve/veya baz defisiti düzeyi önemlidir (26). Kontrol edilemeyen kanama veya hemorajik şokun eşlik ettiği penetran travmalarda, acil cerrahi girişim ile kanama kontrolü sağlanabilir. Kanama odakları en kısa sürede tanımlanmalı ve monitörizasyon sağlanmalıdır. Ancak travmatik hemorajinin derecesi sadece görsel veya fizyolojik parametrelerle ortaya konamaz. Burada hastanın fizyolojisi, anatomik hasarın kendi doğası, hasarın mekanizması ve hastanın başlangıç tedaviye yanıtı yani hastanın kliniğinin bütün olarak değerlendirilmesi önemlidir. Hemorajik şokta tahmini kan kaybını değerlendirmede, ileri travma yaşam desteği (Advanced Trauma Life Support- ATLS) sınıflamasının yararlı olduğu gösterilmiştir. Hemorajik şok riskini tahmin eden spesifik skorlar, acil triajda ve hastaya acil müdahalede yarar sağlayabilir. Şok indeksi, hemostaz sağlama gibi müdahale gerektiren travma hastalarında faydalı olabilir. Bir diğer skorlama sistemi olan travma ilişkili ciddi hemoraji (Trauma Associated Severe Hemorrhage- TASH) skorlama sistemi, sistolik kan basıncı, hemoglobin, intraabdominal sıvı, kompleks uzun kemik ve/veya pelvik fraktürler, kalp hızı, baz açığı ve cinsiyet gibi 7 parametreyi değerlendirmektedir

ve önemli kanamalarda masif transfüzyon gerekip gerekmediğiyle ilgili yararlı olabilir (26). Kanama odağının tespitinde klinik değerlendirmenin yanında X-Ray, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme tekniklerinden faydalanılmalıdır.

Başlangıçtaki normal hemoglobin seviyeleri kanamayı maskeleyebileceğinden kanamanın kontrolünde tekrar eden hemoglobin seviyelerinin ölçümü önerilmektedir. İlk ölçülen hemoglobin seviyesinin düşük olması ise, koagülopatinin eşlik ettiği ciddi kanamayı göstermesi açısından önemlidir. Serum laktat ve/veya baz defisiti değerleri, kanamanın ve şokun ciddiyetini göstermekte ve doku perfüzyonu hakkında bilgi vermektedir. Ancak alkol ilişkili travmalarda, etanol metabolizması ile oluşan pirüvat, laktat dehidrojenaz ile laktata dönüşüp laktat seviyelerini arttırabilir. Dolayısıyla etanol ilişkili asidoz da baz defisitini etkileyebilir. Bu nedenle arteriyel kan gazı parametreleri değerlendirilirken bunlar göz önünde bulundurulmalıdır. En kısa sürede başta ve aralıklı ardışık olarak protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), trombosit sayısı, fibrinojen ve/ veya viskolelastik yöntemlerle koagülasyon parametrelerinin değerlendirilmesi gerekir (26).

Travmatik beyin hasarı olmayanlarda kanama kontrol altına alınıncaya kadar sistolik kan basıncının 80-90 mmHg civarında olması hedeflenirken, travmatik beyin hasarı varlığında ortalama arter basıncının 80 mmHg'nın üzerinde tutulması önerilmektedir. Hayatı tehdit eden hipotansiyon varlığında sıvı tedavisine vazopressörler eklenmelidir. Günümüzde travmada hasar kontrol resüsitasyonunda, permisif hipotansiyon önerilmektedir. Kısa sürede gerçekleştirilen agresif yüksek miktarda sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır. Çünkü pıhtılaşma faktörlerinin dilüsyonu, hastanın vücut ısısının düşmesi gibi yan etkilere neden olabilir. Ayrıca artan sıvı miktarı ile koagülopati insidansının arttığı gösterilmiştir. Hastalara >2000 mL sıvı verildiğinde

koagülopati sıklığı %40 iken, >3000 mL sıvı verildiğinde %50, >4000 mL verildiğinde ise %70'in üzerindedir (33). Santral sinir sisteminde doku perfüzyonunu sağlayabilmek açısından, beyin veya spinal hasarı olan travma hastalarında restriktif volüm replasmanı kontrendikedir. Ayrıca kronik hipertansiyonu olan travma hastalarında da uygulanması önerilmemekte, yaşlı hastalarda ise çok dikkat edilmelidir (26). Septik ve hemorajik şoklarda kan basıncını korumak amacıyla en sık kullanılan ilaç norepinefrindir. Miyokardiyal disfonksiyonun eşlik ettiği travma hastalarında ise dobutamin veya adrenalin gibi inotropik ajanlar tedaviye eklenmelidir.

Hipotansif, kanayan travma hastalarında sıvı tedavisi olarak başlangıçta izotonik başlanmalıdır. Ancak kristaloidler, asidozu ve dolayısıyla böbrek hasarını da artırabileceğinden aşırı kullanımından kaçınılmalı, maksimum 1-1,5 L ile sınırlandırılmalıdır (34). Travmatik beyin hasarı olan hastalarda, hasarlı serebral dokuya sıvı şiftine neden olabilecek ringer laktat kullanımından kaçınılmalıdır. Hemorajiye bağlı hemodinamik instabilitesi olan travma hastalarında başlangıç tedavisinde, hemostaz üzerine negatif etkileri ve pahalı olması nedeniyle kolloidler değil kristaloidler önerilmektedir. Kolloidlerin tedavide ne kadar ve ne süre verilmesiyle ilgili çalışmalar olmasına rağmen, kesin net bir sonuç hala elde edilememiştir. Kristaloidlerin etkin olmadığı durumlarda hangi çeşit kolloidin tedaviye eklenmesi konusu da henüz tam netleşmemiştir. Bir çalışmada kritik hastalarda hidroksetil nişastaya (HES) bağlı böbrek hasarı ve mortalite insidansında artış bildirilmesine rağmen başka bir çalışmada cerrahi geçiren hastalarda %6 HES ile böbrek hasarı ve mortalite açısından bir fark bulunmamıştır (35-37). Başka bir çalışmada ise HES solüsyonları ve jelatinler ile platelet ve koagülopati sorunları bildirilmiştir. Ancak jelatin ile olan koagülopati fibrinojen ile geri dönüşümlü iken HES ile olan geri dönüşümsüzdür (38).

Hemoglobin düşüşü doku hipoksisi ile ilişkilidir. Travma hastalarında hedef Hb düzeyi 7-9 g/dL olarak bildirilir. Randomize kontrollü çalışmalarda, kritik hastalarda bile restriktif transfüzyon stratejisi ile Hb değerinin 7-9 g/dL tutulmasının güvenli olduğu gösterilmiştir (39,40). Ancak bu çalışmalarda masif kanaması olan hastalardan söz edilmemektedir. Travma hastalarında, verilen eritrosit süspansiyonlarının artmış akciğer hasarı, enfeksiyon oranları, böbrek yetmezliği ve mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (41-44). Travmatik beyin hasarı olan olgularda da aynı yaklaşım önerilmektedir. Travmatik olmayan hastalarla ilgili bir metaanalizde preoperatif İV demir tedavisinin, preoperatif anemiye düzeltip transfüzyon oranlarını azalttığı gösterilmişse de artmış enfeksiyon oranları ile ilişkili olduğundan söz edilmektedir (45). Bu potansiyel riskler, postoperatif dönemde İV demir tedavisi ve travma hastalarında İV demir tedavisi ile enfeksiyon arasındaki ilişki günümüzde hala çalışılmamıştır (26). Daha sonra gerçekleştirilen bir çalışmada ise, ortopedi hastalarında preoperatif kısa dönemli demir karboksimaltoz ve epoetin alfa tedavisinin postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarını ve hastanede yatış süresini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kalça fraktürü cerrahisi geçiren hastalarda, mortalite oranları %9,4'ten %4,8'e düşmüştür (46). Dolayısıyla potansiyel yan etkilerine rağmen İV demir tedavisi travma hastalarında düşünülebilir ancak daha çok araştırmaya gerek vardır (26).

Hipotermi vücut kor sıcaklığının  $<36^{\circ}\text{C}$  olması olarak tanımlanır. Asidoz, hipotansiyon, bozulmuş trombosit fonksiyonu ve koagülopati ile ilişkilidir. Dolayısıyla kanama riskini arttıran bir faktör olan hipotermiden erken dönemde alınacak tedbirler ile kaçınılması önerilir. Bu amaçla ıslak giysiler varsa çıkarılmalı, çevre ısı artırılmalı, verilen sıvılar ısıtılmalıdır (47-49).

Çok ciddi yaralanması olan devam eden kanama ve koagülopati işaretleri taşıyan derin hemorajik şoktaki hastalar hasarın tespiti amacıyla hemen cerrahiye alınmalıdır. Major abdominal hasarlı çoklu penetran yaralanmalar, fraktür alanından veya retroperitoneal damarlardan kanayan stabil olmayan pelvik fraktürler bu tablo ile karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda sonuçta fizyolojik rezervlerin tükenmesine bağlı derin asidoz, hipotermi, ciddi koagülopati görülmektedir. Öncelikle uygun fraktürler eksternal fiksator ile stabilize edilmelidir. Daha az travma ile daha kısa sürede gerçekleştirilen cerrahi prosedürlerle amaç sekonder prosedür ilişkili travmaya neden olmamaktır (26).

Venöz veya ılımlı arteriyel kanaması olan parankimal hasarlı olgularda diğer cerrahi prosedürlerle beraber topikal hemostatik ajanlar kullanılabilir. Günümüzde kollajen, jelatin veya selüloz bazlı ürünler, fibrin ve sentetik yapıştırıcılar gibi birçok lokal hemostatik ajan bulunmaktadır. Bunlar hem eksternal hem de internal kanamada kullanılabilirken, organik olmayan polisakkarid bazlı yapıştırıcılar sadece eksternal kanamalar içindir (26).

Travmanın tetiklediği koagülopatiyi erken saptamak ve tedavi etmek için, hastaların koagülasyon durumları geldiklerinde hemen monitörize edilmelidir. Hedefe yönelik koagülasyon yönetimi, transfüzyon gereksinimini azaltarak mortalite ve morbiditeye olumlu katkı sağlar (26,50,51). Masif hemorajide başlangıç tedavisi 1:2:1 oranında TDP:ERT veya hemoglobin değerine göre eritrosit ve fibrinojen konsantrasyonunu içerir. Hızlı testlerin yapılamadığı durumlarda belirli oranlarda kan ve kan ürünlerinin kullanımı, hedefe yönelik tedaviyi kolaylaştırır. Koagülasyon testleri bakılabiliyorsa tedaviye yön vermek için kullanılmalıdır. Fibrinojen travma ilişkili koagülopatide en çok etkilenen ve ilk bozulan parametredir. Düşük

fibrinojen düzeyleri hastalarda kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. 1 L plazma 2 gr fibrinojen içerir. Yapılan çalışmalarda dışarıdan verilen fibrinojenin, endojen fibrinojen sentezini baskılamadığı gösterilmiştir (52).

Traneksamik asitin kanayan veya belirgin hemoraji ihtimali olan travma hastalarında erken dönemde kullanılması önerilmiştir. On dakikada verilen 1 gr yükleme dozu sonrası 1 gr traneksamik asitin 8 saatte gidecek şekilde İV infüzyonu önerilmiştir. Kanayan travma hastalarında hasar sonrası ilk 3 saat içinde uygulanması tavsiye edilmektedir. Hatta travma hastasına yaklaşım protokollerinde, hasta daha hastaneye gelirken yolda traneksamik asitin uygulanması şeklinde öneri vardır (26). Traneksamik asit yok ise  $\epsilon$ -aminokaproik asit kullanılması düşünülebilir. Aprotinin, güvenliğinden endişe duyulması nedeniyle kanayan travma hastalarında önerilmemektedir. Trombosit sayısı  $\geq$  50000 olacak şekilde platelet transfüze edilmelidir. Kanaması devam eden hastalar veya travmatik beyin hasarı olan olgularda trombosit sayısınının 100.000 olmasına dikkat edilmelidir. Verilecekse başlangıç dozu olarak 4-8 ünite random trombosit veya 1 aferez olması önerilmiştir (26,53).

Depo kanlar sitrat içerdiği ve sitrat da kalsiyumu bağlayıp kalsiyum seviyelerinin düşmesine neden olduğu için, masif transfüzyon süresince kalsiyum seviyeleri monitörize edilmeli ve normal sınırlarda tutulmalıdır. Trombositler ve taze donmuş plazma ürünleri yüksek oranda sitrat içerdikleri için hipokalsemiye neden olur. Ancak sitrat karaciğerde hızla yıkıma uğradığı için hipokalsemi geçici olmaktadır (26).

Masif kanayan hastaların kanama kontrolleri sağlandıktan en geç 24 saat sonrasında farmakolojik tromboprofilaksi başlanmalıdır (26).

### **3. ORTOPEDİK TÜMÖR CERRAHİSİNDE HASTA KAN YÖNETİMİ**

Kas ve iskelet sistemine ait tümörler genellikle vasküler yapılardır ve intraoperatif kanamaya meyillidirler. Renal hücreli veya tiroid kanserlerinin kemik metastazları diğer kemik metastazlarına göre daha çok kanar, dolayısıyla bu gibi metastazların preoperatif embolizasyonu düşünülebilir. Pelvik tümörler gibi bazı tümörlerin lokasyonu çok önemlidir. Miyelom gibi bazı tümörler de ise çoklu sistem tutulumları görülebilir. Tümör hastalarında tümör hücrelerinin sistemik yayılımına sebep olunabileceğinden cell saver yöntemi rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte bu tekniğin güvenli kullanımını artırmaya yönelik daha efektif filtrasyon ve irradyasyon teknikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Tümör hastaları hiperkoagulabiliteye daha yatkın olmaları nedeniyle antifibrinolitik ilaçların kullanımı tartışmalıdır. Ayrıca onkolojik ortopedi hastalarında otolog kan ürünleri kullanımının uzun dönemde allojenik kan ürünlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir (54-56).

### **4. DİNİ VEYA DİN DIŞI SEBEPLERLE KANSIZ TEDAVİ**

Yehova Şahitleri gibi hastalar, olası hastalık ve ölüm riskine rağmen kan ürünlerini reddedebilir. Bazı hastalara ise, uygun kan ürünleri hızlı bir şekilde temin edilememeyebilir. Bu gibi durumlarda, özellikle kanama ile ilgili beklenen bir olaydan önce planlamaya odaklanmak önemlidir. Artık transfüzyon alternatifi olarak çeşitli insan-bazlı ve insan-bazlı olmayan ürünler mevcuttur. Yeni cerrahi tekniklerle birlikte bu ilaçlar hayat kurtarıcı olabilir (57).

Sonuç olarak; günümüzde ortopedik cerrahide allojenik kan transfüzyonu yerine yeni alternatif yöntemler mevcuttur. Hastanın profiline ve cerrahi türüne bağlı olarak uygun tedavi yöntemleri seçilmelidir. Elektif işlemlerden önce hastalar değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Birbirine



üstünlüğü kanıtlanmış tek bir yöntem yoktur. Bazen birden fazla modalite ve multidisipliner yaklaşım hasta kan yönetiminde daha uygun olabilir.

## Kaynaklar

1. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378:1396–407.
2. Öztürk G, Bölükbaşı S, Ünsal T, Songür M. Ortopedik cerrahide allojeneik kan transfüzyon politikası. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2003; 37: 313-8.
3. Rosencher N, Boucebcı KJ, Menichella G, et al. Orthopaedic Surgery Transfusion Haemoglobin European Overview: the OSTEO study (extended abstract). *Transfus Clin Biol*. 2001; 8: 211-3.
4. Torella F, Haynes SL, Lardi A, et al. Unchanging attitudes to autologous transfusion in the UK. *Transfus Med*. 2001; 11: 15-9.
5. Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg* 2018; 127: 1211-20.
6. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*. 2012;116:1367-76.
7. Patel KV, Guralnik JM. Prognostic implications of anemia in older adults. *Haematologica* 2009; 94: 1-2.
8. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society Of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *BR J Anaesth*. 2014;113:416-23.
9. Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of literature. *Am J Med*. 2004; 116(Supply 7A): 58-69.

10. Hofmann A, Farmer S, Shander A. Five drivers shifting the paradigm from product-focused transfusion practice to patient blood management. *Oncologist*. 2011;16: 3-11.
11. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth*. 2011;106:13-22.
12. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34: 332–95.
13. Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA, et al. Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 774-85.
14. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents-time for a reevaluation. *N Engl J Med*. 2010;362:189-92.
15. Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN, et al. Does neuraxial anesthesia reduce intraoperative blood loss? A meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2006; 18: 427-35.
16. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *British Journal Of Anesthesia*. 2016;117(S3):18-30.
17. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-7
18. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic Therapy for Cardiac Surgery: An Update. *Anesthesiology* 2015;123: 214-21.
19. Ker K, Beecer D, Roberts I. Topical application of of tranexamic acid fort he reduction of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD010562.
20. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *Ann THorac Surg*. 2012;93:148-54.

21. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealent use for minimising peri-operative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.*2013; 2: CD004171.
22. Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz G. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol.*1989;91:701-3.
23. Fischer DP, Zacharowski KD, Meyholm P. Savoring every drop-vampire or mosquito? *Crit. Care.* 2014;18: 306.
24. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, et al. Guideline Development Group. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015;351:5832.
25. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995;38:185-93.
26. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: 4<sup>th</sup> edition. *Critical Care.* 2016;20:100.
27. Winearls J, Mitra B, Reade MC. Haemotherapy algorithm for the management of trauma-induced coagulopathy: an Australian perspective. *Curr Opin Anesthesiol.* 2017;30: 265-76.
28. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011(WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> Accessed August 6, 2017.
29. Beekley AC, Sebesta JA, Blackburne LH, et al. Prehospital tourniquet use in operation Iraqi Freedom.: effect on hemorrhage control and outcomes. *J Trauma.* 2008;64(2 Suppl): S28-37.
30. Dayan L, Zinmann C, Stahl S, Norman D. Complications associated with prolonged tourniquet application on battlefield. *Mil Med.*2008; 173:63-6.
31. Kragh Jr JF, O'Neill ML, Walters TJ, et al. Minor morbidity with emergency tourniquet use to stop bleeding in severe limb trauma.:research, history, and reconciling advocates and abolitionists. *Mil Med.* 2011;176:817-23.
32. Rincon F, Kang J, Vibbert M, et al. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain

- injury: a multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Physiatry*. 2014;85:799-805.
33. Maegele M, Lefering R, Yücel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German trauma registry on 8724 patients. *Injury*. 2007;38: 298-304.
  34. Smith CA, DUBY JJ, Utter GH, et al. Cost-minimalisation analysis of two fluid products for resuscitation of critically injured trauma patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71:470-5.
  35. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:347-55.
  36. Serpa Neto A, Veelo DP, Peireira VG, et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Crit Care*. 2014; 29:185. e1–7.
  37. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014; 112:25–34.
  38. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, et al. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesth Analg*. 2013;117:1063-71.
  39. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371:1381-91.
  40. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:1559-67.
  41. Robinson 3rd WP, Ahn J, Stiffler A, et al. Blood transfusion is an independent predictor of increased mortality in nonoperatively managed blunt hepatic and splenic injuries. *J Trauma*. 2005; 58:437-44. discussion 444–5.
  42. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology*. 2009;110:351-60.

43. 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.
44. Weinberg JA, McGwin Jr G, Marques MB, et al. Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes? *J Trauma.* 2008;65: 794-8.
45. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013; 347: f4822.
46. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Cuenca J, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. *Transfusion.* 2014;54: 289-99.
47. Eddy VA, Morris Jr JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am.* 2000; 80: 845–54.
48. Watts DD, Roche M, Tricarico R, et al. The utility of traditional prehospital interventions in maintaining thermostasis. *Prehosp Emerg Care.* 1999; 3:115-22.
49. Barthel ER, Pierce JR. Steady-state and time-dependent thermodynamic modeling of the effect of intravenous infusion of warm and cold fluids. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72:1590-600.
50. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, et al. The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion. *Injury.* 2011;42: 697-701.
51. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care.* 2011;15:R83.
52. Zentai C, Braunschweig T, Schnabel J, et al. Fibrinogen concentrate does not suppress endogenous fibrinogen synthesis in a 24-hour porcine trauma model. *Anesthesiology.* 2014;121:753-64.

53. 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
54. Anderson MR, Jeng CL, Wittig JC, Rosenblatt MA. Anesthesia for patients undergoing orthopedic oncologic surgeries. *J Clin Anesth.* 2010;22:565-72
55. Hansen E, Knuechel R, Altmeyen J, Taeger K. Blood irradiation for intraoperative autotransfusion in cancer surgery: demonstration of efficient elimination of contaminating tumor cells. *Transfusion.* 1999; 39:608-15.
56. Weber RS, Jabbour N, Martin RC 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:34-5.
57. Scharman CD, Burger D, Shatzel JJ, et al. Treatment of individuals who cannot receive blood products for religious or other reasons. *Am J Hematol.* 2017;92:1370-81.

## BÖLÜM.7- KARDİOVASKÜLER CERRAHİDE TRANSFÜZYON

**Uzm. Dr. Esin ÖZTÜRK**

Kardiyovasküler cerrahi uygulanan hastaların %80'inden fazlası operasyon sırasında kan ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç duyar. Kan, risk ve fayda sağlayan nadir bulunan maliyetli bir kaynaktır. Kardiyovasküler cerrahide kan ve kan ürünü kullanımı önemli görünse de esas amaç perioperatif transfüzyonu ve transfüzyon risklerini en aza indirmektir. Son yıllarda, anemi ve allojenik kan transfüzyonunun postoperatif dönemde olumsuz sonuçlar açısından bağımsız risk faktörleri olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (1).

### **1. Preoperatif dönem**

WHO, tarafından hemoglobin (Hb) konsantrasyonu erkekler için >13g/L, kadınlar için >12 g/L olarak tanımlanmıştır (2). Anemi, elektif kalp cerrahisi planlanan hastaların %25-40'ında görülen sık bir durumdur ve aneminin morbidite/mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,3). Perioperatif dönemde karşılaşılan anemi, kan ve kan ürünü ihtiyacının artması, komplikasyonlar ve ölümlerle ilişkili olarak kalp cerrahisi sonrası klinik durumun kötüleşmesinden sorumlu faktörlerden biridir. Majör elektif cerrahi uygulanacak veya operasyon sırasında  $\geq 500$  mL kan kaybı beklenen hastalar, preoperatif dönemde anemi açısından değerlendirilmelidir. Operasyona alınacak hastalar, anemi tanısı ve tedavisi için ameliyattan en az 4-6 hafta önce incelenmeli ve gerekli tetkikler yapılmalıdır (4).

Aneminin nedeni olarak hastaların %50'ye yakınında demir eksikliği bulunurken, ikinci sıklıkta kronik böbrek yetmezliği,

daha az sıklıkta ise B12, folat eksikliği, tiroid ve hematolojik hastalıklar gelir. En sık neden demir eksikliği olduğu için, anemi saptandığında buna yönelik serum ferritin düzeyi ölçülür. Serum ferritin düzeyinin 30 mg/L'nin altında olması demir eksikliği anemisi için tanı koydurucudur. Bununla birlikte inflamasyona bağlı anemi ile demir eksikliği bir arada bulunduğu, ferritin düzeyi 30-100 mg/L, transferrin saturasyonu <%20 veya C-reaktif protein >5 mg/L olarak kendini gösterir. Kronik inflamasyona bağlı anemilerde ise ferritin >100mg/L, transferrin saturasyonu <%20 ve C-reaktif protein>5 mg/L'dir. Demir testleri normal olan hastalarda ise B12 ve folik asit değerleri de değerlendirilir. Düşük B12/folik asit tespit edildiğinde megaloblastik anemi, normal B12/folik asit düzeylerinde ise diğer anemi nedenleri incelenmelidir (5).

Operasyon öncesi demir eklğine bağlı anemisi olan kişilere demir tedavisi başlanmasının, postoperatif mortalite ve morbiditede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ameliyattan 6-8 hafta önce tespit edilmesi durumunda oral demir preparatları (40-60 mg/gün veya 80-100 mg/gün gibi yüksek doz) ile replasman tedavisi önerilir. Oral demir tedavisi ilk denenecek yöntem olmasına karşın, hemoglobin seviyesinde artış saptanabilmesi için en az 6 hafta kullanılması gerekir. Bu durum kardiyovasküler cerrahi öncesi uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Kardiyovasküler cerrahi planlanan hastalarda İV demir preparatları, demir eksikliği tanısından sonraki 6 hafta içinde ameliyat planlanan veya oral demir preparatlarına cevap vermeyen hastalarda tedavide ilk seçenek olarak kullanılabilir (5,6). Demir tedavisiyle, hücresel fonksiyonlarda önemli yer tutan enzimatik reaksiyonların düzgün işlemesi ve tedaviyi takip eden 2-4. günlerde görülen retikülosit artışı ile hastanın hematopoezinin optimizasyonu sağlanır. Bu nedenle elektif cerrahiler dışında, 1-2 gün içinde operasyon planlanan kritik hastalarda, İV demir tedavisinin hücresel fonksiyonlarda



iyileşme sağladığı bilinmektedir. Planlanan cerrahiye 2 haftadan az süre kalan durumlarda uygulanan İV demir tedavisinin, transfüzyon ihtiyacını, akut böbrek hasarı riskini, hastanede yatış süresini ve enfeksiyonu azalttığı gösterilmiştir (1,5,7). Demir tedavisinde verilecek demir dozu, toplam demir eksikliği hesaplanarak saptanır. Bunda;

*Toplam demir eksikliği (mg) = (Hedef Hb-Bazal Hb (g/dL)) X 0,24 X Vücut ağırlığı X Depo demir (500 mg) formülü kullanılabilir.*

Örneğin: 70 kg ağırlığında hemoglobini 9 g/dL olan bir erişkin hastanın demir eksikliği 1400 mg'dır.

Bu açığa göre oral demir tedavisi başlandığı takdirde 2-2,5 hafta içerisinde hemoglobinde artış başlar, 2 ay içerisinde normal seviyelere yaklaşır, 6 ay içerisinde ise demir depoları tam olarak dolar. Buna karşın İV demir, acil operasyon gerektiren hastalarda ve özellikle şiddetli aneminin eşlik ettiği durumlarda etkili bir alternatiftir. Oral tedaviye kıyasla İV demir, önemli kan kaybına bağlı gelişen anemiye 5 kat daha hızlı eritropoetik yanıt sağlar (8). İntravenöz tedavi sonrası hemoglobin cevabı hemen başlar, 5. günde %50, 10-14. günde %75 ve 3 hafta içinde de maksimum artış gözlenir (8,9).

Eritropoetin (EPO), böbrekler tarafından sentezlenen ve eritropoezi indükleyerek kırmızı kan hücresini etkileyen bir hormondur. Rekombinant insan eritropoetini (rHuEPO), kronik böbrek hastalığının ve bazı hematolojik hastalıkların neden olduğu azalmış eritropoez ile ilişkili anemiye tedavi etmek için geliştirilmiştir. Ameliyat öncesi rekombinant insan EPO'nun kalp cerrahisinde kullanımı birçok çalışmayla araştırılmıştır. Kalp kapak ameliyatından bir gün önce 200 mg demir sükröz ile 500 IU/kg r-HuEPO alan hastalarda transfüzyon oranının anlamlı derecede düşük, ameliyat sonrası hemoglobin seviyesinin ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1). EPO, hasta kan yönetim programlarında

allogenik kan transfüzyonlarını azaltmak amacıyla önerilmektedir. Demir eksikliğine bağlı olmayan anemilerde, kan transfüzyonunu kabul etmeyen hastalarda veya renal yetmezliği olan kalp cerrahisi geçirecek hastalara eritrosit hacmini artırmak amacıyla preoperatif EPO tedavisi önerilmektedir (10). Preoperatif rHuEPO verilen hastalarda transfüzyon ihtiyacının yarı yarıya azaldığı, preoperatif anemiyi düzeltmede güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (1). Yine hemoglobin düzeyi 13 g/dL'in altında olan hastalarda demir tedavisiyle birlikte kullanıldığında transfüzyon oranlarının azaldığı ve hastanede kalış süresinin kısaldığı saptanmıştır (5). Operasyondan bir gün önce tek doz İV eritropoetin ve bir demir takviyesi uygulamasının, kalp ameliyatı geçiren anemik hastalarda perioperatif transfüzyon gereksinimini önemli ölçüde azaltarak kan koruma stratejisinde yer aldığı bildirilmiştir (11). Ancak preoperatif rHuEPO maliyetlidir ve ameliyattan önce en az 4 gün hastaneye yatış gerektirir. Aynı zamanda hipertansiyon ve tromboemboli riskinde artışa neden olması, bu tedavi stratejisinin yaygın kullanımını sınırlandırır (12). Ayrıca deri altına uygulanan rHuEPO'nun emilimi, kardiyak hastalarda azalan mikrosirkülasyon nedeniyle güvenilir olmayabilir. Bu nedenle kalp cerrahisinde deri altına kullanımı sınırlıdır (11).

### **1.1. Preoperatif antikoagulan ilaçların düzenlenmesi**

ABD ve Avrupa'da her yıl yaklaşık 1 milyon hastaya koroner stent uygulanırken bunların %15'ine 1 yıl, %25'ine ise 5 yıl sonra, tanı amacıyla invaziv bir girişim veya operasyon uygulanmaktadır (13).

Antiplatelet ve antikoagulan tedavi alan hastaların perioperatif yönetimi, önemli zorluklar ve güvenlik endişeleri doğurur. Güvenli bir cerrahi için kanama komplikasyonlarını azaltmak amacıyla bu tedavileri kesmek, hayatı tehdit eden stent trombozu, miyokard enfarktüsü ve inme gibi yüksek

riskli iskemik olayların meydana gelmesine yol açabilir (13). Uzun süreli antikoagulan tedavi alan hastalar, genellikle atriyal fibrilasyon, atriyal flutter veya mekanik kalp kapakçığı nedeniyle inme riski taşıyanlar ya da nüks venöz tromboemboli riski olan ve tromboemboli öyküsü bulunanlar dâhil olmak üzere geniş bir grubu kapsar. Uzun süreli antikoagulan tedavi alan hastalar için elektif cerrahi veya invaziv girişimler planlanırken, cerrahinin zamanı, kardiyopulmoner bypass cerrahisi öncesi ve sonrası ilaç stratejileri göz önüne alınmalı ve buna göre antikoagulan tedavi dikkatle planlanmalıdır (14).

### **1.1.1. Antitrombositer ilaçlar**

Bu grupta yer alan ilaçlar arasında aspirin (ASA), klopidogrel, prasugrel, tikagrelor ve kangrelor bulunur. Trombositler agregasyon için siklooksijenaz-1, aktivasyon ve agregasyon için P2Y12 olarak adlandırılan iki reseptör içerirler. Aspirin, trombosit içindeki siklooksijenaz-1 (COX1) enzimini geri dönüşümsüz ve tromboksan-A2 (TXA2) oluşumunu bloke ederek trombosit agregasyonunu inhibe eder. Klopidogrel, prasugrel, tikagrelor ve kangrelor ise P2Y12 yani ADP reseptör blokajıyla trombositin aktivasyonu, agregasyonunu inhibe ederler. Klopidogrel ve prasugrel geri dönüşümsüz, tikagrelor ve kangrelor ise geri dönüşümlü blok oluştururlar. Bu ilaçların aspirinle kullanımı sonucu trombosit tam olarak inhibe olur (14). Koroner arter hastalığı nedeniyle invaziv girişim uygulanan (metal stent, ilaç kaplı balon, ilaç kaplı stent) hastalara, işlemde bağımsız olarak ikili antitrombosit tedavi (ASA+ klopidogrel) önerilir. Stent uygulaması sonrası ikili antitrombosit ilaç tedavisinin erken kesilmesi, stent trombozu açısından yüksek risk taşır. Özellikle stent ilişkili trombotik komplikasyon riski, stent tipinden bağımsız olarak ilk 6 aydır (14). Avrupa Kardiyoloji Torasik Cerrahiler Birliği (EACTS) 2017 yılında yayınladıkları kılavuzda, yetişkin kalp cerrahisine

girecek hastalar için ASA'nın perioperatif dönemde devam edilmesini önermişlerdir. Eğer koroner arter cerrahisi dışında bir kardiyak operasyon uygulanacaksa ve hasta transfüzyonu reddediyorsa veya yüksek kanama riski varsa 5 gün önceden kesilmesi önerilmiştir. Yine aynı kılavuza göre P2Y12 inhibitörü kullanan ve koroner arter bypass greftleme cerrahisi uygulanacak hastalar için, klopidogrel'in 5 gün, prasugrel'in 7 gün, tikagrelor'un 3 gün önce kesilmesi önerilmektedir. İkili antitrombosit tedavi alan hastalar için de süreler aynı olarak belirtilmiştir (15).

### **1.1.2. Yaygın kullanılan antikoagulanlar**

Venöz tromboemboli profilaksisi ve tedavisinde, atriyal fibrilasyon gibi aritmilere bağlı gelişen inme ve kalp kapak replasmanı uygulanmış veya stent yerleştirilmiş hastalara postoperatif dönemde antikoagülan tedavisi başlanır. Atriyal flutter ve atriyal fibrilasyonu olan hastalar, inme için yüksek risk altında oldukları için preoperatif profilaksi de gerekir (16). Bu şartlara sahip hastalara genellikle faktör Xa inhibitörleri, K vitamini antagonistleri veya direkt trombin inhibitörleri başlanır. Warfarin 1964-2010 yılları arasında onaylanan tek antikoagülan ilaçtır. FDA tarafından 2010 yılında dabigatran, 2011'de ise diğer doğrudan faktör Xa inhibitörleri arasında olan rivaroksaban onaylandı. Toplu olarak, bu yeni ilaç kategorisine giren yeni ilaçlara oral antikoagülanlar (NOAC) veya K vitamini olmayan antagonistler denir. O yıllardan itibaren NOAC'ların kullanımı hızla arttığı için, intraoperatif kan kaybını azaltmak ve gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak amacıyla bu ilaçların cerrahi girişim öncesi kesilme zamanları iyi bilinmelidir. Warfarin gibi K vitamini antagonistleri, uzun süreli antikoagülan tedavinin dayanak noktası olmuştur. Bununla birlikte, K vitamini antagonistlerinin terapötik aralıklarının dar olması, INR (international normalised ratio) veya protrombin zamanındaki (PT) değişikliklerin takip edilmesinin

gerekliği en önemli dezavantajlarıdır. Vitamin K antagonist (Warfarin) kullanan hastalarda elektif cerrahiden 5 gün önce kesmek, INR değerini 1,5 altına düşürmek gereklidir. Acil operasyona alınacak hastalarda K vitamin antagonistinin etkisi, protombin kompleks konsantresi veya taze donmuş plazma ile geri çevrilir (17).

Dabigatran etexilate, hızlı bir şekilde aktif dabigatran'a dönüşen bir ön ilaçtır. Dabigatran, yarı ömrü 12-17 saat olan doğrudan bir FIIa inhibitördür ve etkisi alımından 1-3 saat sonra zirve yapar. Dabigatran şu anda ABD ve Avrupa'da venöz tromboemboli profilaksisi için elektif kalça ve diz protezi ameliyatı, pulmoner emboli tedavi ve sekonder profilaksisi ile valvüler atriyal fibrilasyonda, inme ve sistemik emboli tedavisinde onaylanmıştır. Dabigatranın, düşük kanama riski olan bir ameliyattan 24 saat önce, kanama riski yüksek operasyonlardan ise 2-5 gün önce kesilmesi önerilir (18). Kardiyak cerrahilerde ise en az 2 gün önce sonlandırılmalıdır (17,19). Böbreklerden atıldığı için, kardiyak cerrahi uygulanacak KBY hastalarında, kreatin klirensi>30 mL/dk olan hastalarda 4 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Dabigatran'a bağlı kanama durumunda ise hemodiyaliz uygulanması plazma düzeylerini etkili bir şekilde azaltır. Dabigatran kullanan kanama riski yüksek hastalarda, cerrahi öncesi dabigatranın etkisi Idarucizumab ile tersine çevrilir. Dabigatran'ın yerine perioperatif dönemde düşük moleköl ağırlıklı heparin tedavisi verilmesi, tromboembolik olayların görölme sıklığını azaltmadan kanama riskini arttırması nedeniyle önerilmez (17).

Rivaroksaban, protrombinaz kompleksindeki serbest FXa, FXa'yı ve pıhtılarda bulunan FXa'yı doğrudan inhibe eder. Bu etki mekanizmasıyla rivaroksaban, fibrinojenin fibrine dönüşümünü önler ve trombositleri etkisiz hale getirir. Rivaroksabanın yarı ömrü 5-9 saat arasındadır ve 2-4 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Ancak yaşlılarda, yarı ömür 13 saate kadar uzayabilir (20). Rivaroksaban, yüksek plazma protein bağlama kapasitesi nedeniyle hemodiyaliz ile elimine olmaz. Hayatı tehdit eden kanamalarda rivaroksabanın antikoagülan etkisi, protrombin kompleks konsantresi kullanımı ile azaltılabilir (17).

Apiksaban doğrudan, geri dönüşümlü bir FXa inhibitörüdür. Etki mekanizması rivaroksaban ve edoksaban ile aynıdır. Apiksaban hızlı emilir, alımdan 1-3 saat sonra maksimum plazma değerlerine ulaşır, yarı ömrü 10-15 saattir (21). Kanama riski orta ve yüksek olan hastalarda ameliyattan 2 gün önce Apiksaban kesilmelidir (17). Edoksaban ise direk FXa inhibitörüdür. Apixaban ve rivaroksabana benzer şekilde yarı ömrü yaklaşık 10-14 saattir, alımından 1-2 saat sonra pik konsantrasyonlarına ulaşılır. Plazma proteinlerine bağlanması düşük olmasına rağmen, hemodiyaliz uygulamaları antikoagülan etkiyi azaltmada etkisizdir. Kanama riski yüksek cerrahilerden en az 3 gün önce edoksabanın kesilmesi önerilir (22).

Dabigatran, rivaroksaban veya apiksaban tedavisi alan, yüksek kanama riski olan veya böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda elektif kalp cerrahisi öncesinde, plazma seviyelerinin ölçümü yapılmalı ve güvenli değer olarak kabul edilen 30 ng/mL'un altında olduğu tespit edilerek cerrahinin planlanması önerilmektedir (23).

## **2. İntraoperatif dönem**

### **2.1.Cerrahi stratejiler**

Kardiyovasküler cerrahide kan kullanımının azaltılmasında rol oynayan en önemli faktörlerden birisi de, uygulanan cerrahi tekniklerdir. Kalp cerrahisinde kullanılan birçok cerrahi teknik ve cihaz, kan ürünü kullanımını azaltmaktadır. Bunlar arasında; off-pump cerrahi, minimal invaziv kalp cerrahisi, minimal invaziv ekstrakorporeal dolaşım devreleri sayılabilir.

### **2.1.1.Off-pump kardiyak cerrahi**

Kardiyopulmoner bypass'ın (KPB) cihazının kullanımı, hemostatik sistemde önemli değişikliklere neden olarak kanama riskini artırır. Kanın nontrombojenik yüzeyle teması sonucu hemostaz sisteminin aktivasyonuna ek olarak, kardiyopulmoner bypass hatlarının doldurulması için kullanılan kristalloid ve kolloid solüsyonlarla kardiyak arrest için kullanılan kristalloid kardiyopleji, koagülasyon faktörlerinin ve trombosit miktarının dilüsyonel olarak azalmasına neden olurlar. Buna ek olarak hemostatik sistemin aşırı aktivasyonu, koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin tüketilmesine neden olur. KPB esnasında kanın ekstrakorporeal sistem yüzeyiyle ve perikardiyal yüzeyle teması, subatmosferik kardiyotomi aspirasyonuna bağlı olarak intrinsek ve ekstrinsek sistem aktive olur.

Kardiyopulmoner bypass greftleme cerrahisi, Kardiyopulmoner bypass cihazına girmeden atan kalpte de (off-pump kardiyopulmoner bypass greftleme cerrahisi) yapılabilir. Off-pump cerrahi, kardiyopulmoner bypass'a girilmemesi, hastaya minimal dozda heparin yapılması, hemodilüsyon ve kan hücrelerinin travmatize olmaması gibi nedenlerle kan koruma stratejilerinde önemli bir yere sahiptir. Bu avantajları sonucu cerrahi yöntem olarak off-pump cerrahinin tercih edilmesi, kanama riskini ve transfüzyon ihtiyacını azaltır.

### **2.1.2. Minimal invaziv cerrahi**

Minimal invaziv kalp cerrahisinde temel amaç, minimal doku diseksiyonu sonucu daha az kanama ve kan ürünü kullanımınıdır. Her ne kadar çeşitli insizyon tipleri tanımlanmış olsa da (kısmi sternotomi, parasternal insizyonlar ve minitorakotomi gibi) hepsinde amaç cerrahi travmayı azaltmaktır. Minimal invaziv kardiyovasküler cerrahi girişimler arasında, transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), endovasküler aort tamirleri (EVAR, TEVAR), atriyal

ve ventriküler septal defektlerin anjio laboratuvarlarında uygulanan tekniklerle tamirini vb içerir. Bu girişimlerle kan ürünü kullanımı azalmaktadır (24).

### **2.1.3. Kardiyopulmoner bypass stratejileri; retrograd ve antegrad otolog priming**

Kardiyopulmoner bypass'a başlamadan önce sistem, içerisindeki havayı çıkarmak amacıyla prime solüsyonuyla doldurulur. Erişkin hastada prime solüsyonu yaklaşık 1600 mL'dir ve dolaşıma karışarak normovolemik hemodilüsyona neden olur. Hemodilüsyon, başta eritrositler olmak üzere kan elemanlarında azalmaya yol açarak hemodilüsyonel anemiye neden olur ve kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya yol açar. Hemodilüsyonel aneminin istenmeyen etkilerinden kaçınmak için geliştirilmiş yöntemlerden biri de retrograd otolog priming'dir. Bu yöntem ile kardiyopulmoner bypass hatları, hastanın kendi kanı ile doldurulur ve prime solüsyonu mümkün olan en az seviyeye indirilerek hemodilüsyon azaltılmaya çalışılır (25).

Perfüzyon tamamlandıktan sonra, torbalanan prime solüsyonunun sisteme yeniden verilerek sistemdeki hasta kanının hastaya gönderilmesi, oksijenatör ve tubing set içerisinde hasta kanı bırakılmamasının hedeflendiği işleme ise antegrad otolog priming denilmektedir. Antegrad ve retrograd otolog prime işlemleri hemodilüsyonu azaltan basit ve ucuz yöntemlerdir. Aynı zamanda kan transfüzyon ihtiyacını da azalttığı gösterilmiştir (25,26).

### **2.2. Cell saver cihazları**

İntraoperatif kan kaybının ve transfüzyon ihtiyacının fazla olduğu kardiyovasküler cerrahilerde, hemostazın korunması, kanama ve transfüzyonun azaltılması amacıyla kullanılan cell saver (kan kurtarma) cihazları, hasta kan yönetiminin bir parçasını oluşturmaktadır (1). Günümüzde en sık kullanılan cell saver cihazları, toplama, yıkama, infüzyon şeklinde üç



ana çalışma prensibine sahiptir. Kalp cerrahisinde hem cerrahi alandan alınan kan hem de operasyon sonrası kardiyopulmoner bypass devresinde kalan kan, cell saver cihazları tarafından toplanır. Konik ve silindirik hazneye aktarıldıktan sonra santrifüj işlemiyle komponentlerin ayrımı sağlanır. Santrifüj sonrası toplanan kan normal salin ile yıkanır ve yarı geçirgen bir membrandan filtre edilir. Serbest hemoglobin, plazma, trombosit, lökosit ve heparin ayrılır. Yıkama işleminden sonra toplanan kan, normal salin ile birleştirilerek hematokrit düzeyi yaklaşık %50-80 olarak infüzyon torbasına aktarılır, hastaya hemen veya 6 saat içinde verilir (27). Postoperatif dönemde de mediastende biriken kan, cell saver cihazına aktarılıp, temizlendikten sonra hastaya geri verilebilir. Yağ embolisi ve inflamatuvar sitokinlerin azaltılması ve olası kan transfüzyon miktarının azaltılması açısından bazı hastalarda yarar sağlayabilmektedir (28).

Kalp cerrahisi dışında damar cerrahisi girişimlerinde de cell saver cihazları sıklıkla kullanılmaktadır. Cell saver sisteminin kullanımı maliyet/etkinlik açısından değerlendirildiğinde, ön planda kanama ve transfüzyon riski yüksek hastalarda kullanılması düşünülmelidir.

### **2.3. Akut normovolemik hemodilüsyon**

Kan transfüzyonu, maliyetin yanında hemolitik, alerjik, febril reaksiyonlara, enfeksiyöz hastalık riskine, immünosüpresyon ve transfüzyon-ilişkili akut akciğer hasarı gibi sorunlara neden olabileceğinden transfüzyondan kaçınmak perioperatif süreçte en önemli hedefdir. Allojenik kan transfüzyonundan kaçınma stratejilerinden bir diğeri de akut normovolemik hemodilüsyon (ANH) tekniğidir (29).

Açık kalp cerrahisinde sıklıkla kullanılan kan kurtarma tekniklerinden biri olan akut normovolemik hemodilüsyon oldukça güvenilir ve düşük maliyetli, kolay uygulanabilen, ek personel veya cihaz gerektirmeyen ve hastaya ciddi

olumsuz etkileri olmayan bir yöntemdir. ANH'nin kan dolaşımını azaltarak mikrosirkülasyonu düzenlediği, hasarı azalttığı ve inflamatuvar yanıtı azaltarak birçok organın fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir (29).

Bu yöntemde, hastanın anestezi indüksiyonundan hemen önce veya sonra, kardiyopulmoner bypass için heparinizasyondan önce, periferik, santral veya arter kanülünden kan alınır ve yerine normovolemiyi sağlamak amacıyla kristaloid (1:3) veya kolloid (1:1) gibi solüsyonlar verilir. Gerektiğinde de alınan kan hastaya geri verilir (30).

Hematokrit değeri >%36 olan ve 1000 mL den daha fazla kan kaybı beklenen hastalarda ANH endikedir. Ancak ciddi derecede anemi (Hb < 11 gr/dL), kritik lezyonları olan koroner arter hastalığı varlığında, ejeksiyon fraksiyonu ≤ %40 olan hastalarda, renal fonksiyon bozukluğu olanlarda, trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, serebral perfüzyon bozukluğu olan ciddi karotis darlıklarında kontrendikedir (31).

#### **2.4. Antifibrinolitik ilaçlar**

Cerrahi müdahaleler, kardiyopulmoner bypass ve hipotermi uygulamaları fibrinolitik sistemin aktivasyonuna neden olur. Özellikle bypass devresi içindeki kan-yapay yüzey etkileşimi, trombinin aktivasyonuna yol açar, bu da fibrinolizi tetikler. Sonuç olarak da hiperfibrinolizin profilaksisi ve tedavisi, kardiyovasküler cerrahide hemostatik tedavinin önemli bir bileşenini oluşturur (32).

Serin proteaz inhibitörü olan aprotinin, antifibrinolitik etkisinden bağımsız olarak kardiyopulmoner bypass sırasında trombosit fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi nedeniyle kullanılmaktaydı. Ancak yapılan çalışmalarda, yüksek oranda trombotik komplikasyonlara yol açabileceğinin saptanması, yüksek mortalite ve komplikasyon oranları nedeniyle üretici firma tarafından piyasadan çekilmiştir (33,34). Aprotininin piyasadan

çekilmesinden sonra, traneksamik asit ve  $\epsilon$ -aminokaproik asit bu endikasyon için tercih edilen ajanlar olmuş ve dünyada birçok merkezde rutin olarak kullanıma girmiştir. Her iki ajanın da profilaktik kullanımının, kardiyak cerrahi sonrası kan kaybını azaltmada etkili olduğu son meta analizlerde kanıtlanmıştır (35).

Traneksamik asit (TA) ve  $\epsilon$ -aminokaproik asit (EACA), molekül ağırlığı küçük, yarı ömrü yaklaşık 80-120 dakika olan sentetik bileşiklerdir. Plazminojenin fibrin ile bağlanmasını önleyerek fibrinolizi bloke ederler. Plazminojen veya plazmin ile geri dönüşümlü bir kompleks oluştururlar ve lizin bağlanma bölgesini doyururlar. Traneksamik asidin kalp cerrahisi sırasında kan transfüzyonu riskini %32, aminokaproik asidin ise %30 oranında azalttığı belirtilmektedir (36). Ancak her iki ajanla da yeni başlayan konvülzyonlar bildirilmiştir (TA> EACA, %7,6'ya karşı %3,3) (37). Lisin türevlerinin kullanımı ile ilişkili nöbetlerin, diğer reseptörlerin olası katılımıyla birlikte gama aminobutirik asit reseptör antagonizmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (36). Traneksamik asit kaynaklı nöbetler için bir başka hipotezde, vazospazm veya trombozun neden olduğu serebral iskemidir. Yine her iki ajanla yapılan çalışmalarda ayrıca açık kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiştir (36,37). İki lizin analogu karşılaştırıldığında, traneksamik asit, kan kaybını  $\epsilon$ -aminokaproik asitten daha etkili bir şekilde azaltır. Ancak ilaç seçimi, belirli ülkelerde bulunabilirlik ve postoperatif kanamayı azaltmada etkinlikten ziyade yan etkilerle ilgili endişelerden daha fazla etkilenmektedir. Optimal doz seçimi de, çalışmalarda farklı doz rejimleri uygulandığı için tartışmalıdır. Yüksek doz TA kullanıldığında, postoperatif konvülzyon gelişme riski daha fazla olduğu için, olası en düşük dozda kullanılması önerilmektedir (38). Traneksamik asitin kardiyovasküler cerrahi için kullanımında, operasyon başlangıcında 10-30

mg/kg bolus dozu, takiben operasyon süresince 1-3 mg/kg/saat infüzyon tavsiye edilmektedir (39,40).

### **3. Transfüzyon kriterleri**

Kan transfüzyonu akut kan kayıplarının yerine konulması, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinin giderilmesi ve anemiye bağlı hipoksinin düzeltilmesi amacıyla yapılır. Kardiyak cerrahide de koagülopatilerin ve aneminin düzeltilmesi sonucu kanamanın azaltılması ve sonuçta kanın oksijen taşıma kapasitesinin artırılması amaçlanır. İntraoperatif dönemde, transfüzyon endikasyonu için bazı protokol veya algoritmaların kullanılması, transfüzyon kararının bir ekip tarafından verilmesi, tromboelastogram gibi hemostatik fonksiyonu değerlendiren monitörizasyon yöntemlerinin kullanımı, farmakolojik ilaçlarla operasyon sırasında kanamanın azaltılması, minimal invaziv cerrahi tekniklerin, daha küçük hacimli bypass devrelerinin ve cell saver tekniklerinin kullanılması kardiyak cerrahide kan ve kan ürünleri kullanımını azaltabilir.

#### **3.1. Eritrosit süspansiyonu endikasyonları**

Eritrosit transfüzyonu, hastaya sağlayacağı yarar olası risklerden daha fazla ise uygulanmalıdır. Transfüzyon ve kan ürünleri uygulama kararı ayrıntılı bir değerlendirmenin ardından hastanın gereksinimlerine göre bireyselleştirilerek verilmelidir. Sadece bir laboratuvar değerini düzeltmek için transfüzyon yapılmamalıdır.

Kardiyopulmoner bypass cerrahisinde, eritrosit süspansiyonu replasmanı için öneriler;

1. Hb $\geq$ 10g/dL ve/veya Htc $\geq$ %30 ise transfüzyon yapılmamalıdır (41).
2. Hb $\geq$ 8g/dL ve/veya Hct $\geq$ %24 iken endikasyon olmadıkça transfüzyondan kaçınılmalıdır. Bu endikasyonlar; acil cerrahi, akut koroner sendrom, yoğun bakımda yüksek inotropik ilaç ve/veya mekanik dolaşım desteğine rağmen

- düşük kalp debisi, santral venöz oksijen saturasyonunun  $<65$ , arteriyel kan laktat düzeyinin  $>4$  mmol/L, şiddetli aktif kanama, son organ iskemisi belirtileridir.
3. Yaşlı hastalar yüksek risk altında kabul edilir ve Hb  $>8$  g/dL olsa bile transfüzyon önerilir (41,42).
  4. Hb 7-8 g/dL ve/veya Htc  $\%21-24$  aralığında ise hastanın dokuya oksijen sunumu değerlendirilerek transfüzyon yapılmasına karar verilebilir. (43,44).
  5. Hb  $<7$  g/dL ve/veya Hct  $<\%21$  olduğunda transfüzyon yapılabilir.
  6. Kritik son organ iskemisi veya hasarı riski olan hastalarda Hb  $\geq 7$ g/dL tutmak gerekmektedir.
  7. Hb  $<6$  g/dL ise transfüzyon yapılması mantıklıdır. Serebral oksijen sunumunun risk altında olduğu hastalarda (serebrovasküler hastalığı ya da öyküsü olanlar, diabetes mellitus, karotis stenozu) daha yüksek Hb değerinde de transfüzyon yapılabilir (41).
  8. Transfüzyon kararı verilse bile sadece 1 ünite eritrosit süspansiyonu yapılarak klinik bulguların değerlendirilmesi önerilir.

### **3.2. Koagulopatinin düzeltilmesinde kan ürünlerinin kullanımı için öneriler**

#### **3.2.1. Taze donmuş plazma (TDP) Endikasyonları**

1. Masif kan transfüzyonu veya majör cerrahiye bağlı anormal hemostaz.
2. K vitamin antagonisti kullanımına bağlı görülen kanamalarda ya da etkilerinin acilen tersine çevrilmesi gerektiğinde ve protrombin kompleks konsantreleri bulunmadığında kullanılabilir.
3. Antitrombin III eksikliği düşünüldüğünde, düzey bakılmıyorsa ya da antitrombin III konsantrisi yoksa TDP kullanılabilir (44).

TDP' nin, kanamayı önlemek, volüm genişletmek ya da albümin seviyesini yükseltmek amacıyla profilaktik olarak kullanımı kesinlikle önerilmez. Kardiyopulmoner bypass sonrası TDP verilmesi kararı sıklıkla koagülopatinin klinik bulgularına, hasta özelliklerine, kardiyopulmoner bypass süresine ve ekibin deneyimine dayanır. Warfarin dozunun ayarlanması ve/veya K vitamini uygulamasıyla düzeltilebilecek bir koagülopati varlığında, TDP kullanımı ilk planda düşünülmemelidir. Kanamanın olmadığı durumlarda anormal pıhtılaşma parametrelerinin normalleştirilmesi amacıyla taze donmuş plazma önerilmez (17).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kalp cerrahisi sonrası belirgin kanaması olan hastalarda protrombin kompleks konsantrasyonlarının, perioperatif kan transfüzyonlarını azaltmada TDP'den daha etkili olduğu belirtilmektedir. Protrombin kompleks konsantrasyonlarının ilk tercih olarak kullanılmasının, hastalarda transfüzyon sayısını azalttığı ancak tromboembolik olaylar ve yan etkilerde fark olmadığı bildirilmiştir (45).

### **3.2.2.Trombosit süspansiyonu**

Trombosit sayısı <50.000/L olan veya antitrombosit tedavi alan kanamalı hastalarda kullanılmalıdır. Büyük volümde kan transfüzyonlarına eşlik eden trombositopeni ve DIK diğer endikasyonlar arasında sayılabilir (41).

### **3.2.3.Kriopresipitat**

Kalp cerrahisinde kriopresipitat kullanımı oldukça önemlidir. Mevcut kılavuzlar, kardiyopulmoner bypass sırasında ve sonrasında fibrinojen replasmanı için hastanın viskoelastik testlerle izlenmesini önermektedir (46). Endikasyonları:

1. Majör kanama olmasa da klinik olarak önemli kanaması olan ve fibrinojen konsantrasyonu 1,5-2 g/dL'nin altındaki hastalar için kriopresipitat transfüzyonu düşünülebilir. Tedaviden sonra hastanın klinik durumu tekrar

değerlendirilmeli, fibrinojen düzeyi ölçülmeli ve gerekirse ilave dozlar verilmelidir (46).

2. Spesifik faktör konsantreleri (Faktör 7) düşük fibrinojen seviyelerine bağlı kanamayı kontrol etmek için kullanılmamalıdır (47).

Postoperatif dönemde yoğun bakımdaki hastalarda transfüzyon kararı daha karmaşıktır. Hastanın klinik durumu bu kararda önemli bir yer tutar. İntravasküler volüm durumu (taşikardi, hipotansiyon ve oligüri), pulmoner, kardiyak ve serebrovasküler durum, aneminin kronik olması, hastanın semptomları, potansiyel kan kaybı, cerrahinin büyüklüğü ve tekrar kanama olasılığı bu kararı etkileyecek önemli faktörler arasında sayılabilir.

Kan ürünlerinin transfüzyon kararı, hemostatik fonksiyonu değerlendiren spesifik testlerin sonucuna göre verilmeli ve bu şekilde gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmalıdır.

#### **Kaynaklar**

1. Blaudszun G, Butchart A, Klein A. Blood conservation in cardiac surgery. *Transfusion Medicine*, 2018;28:168-80.
2. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (accessed 28/04/2016).
3. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. The incidence and importance of anaemia in patients undergoing cardiac surgery in the UK- the first Association of Cardiothoracic Anaesthetists national audit. *Anaesthesia* 2016;71:627-35.
4. Matsuda S, Fukui T, Shimizu J, et al. Associations between preoperative anemia and outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2013;95:854-60.
5. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72:233-47.

6. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang.* 2015;109:257-66.
7. Hogan M, Klein AA, Richards T. The impact of anaemia and intravenous iron replacement therapy on outcomes in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac surg* 2015;47:218-26.
8. Munoz M, Garcia JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol.* 2011;64:287-96.
9. Mistry R, Hosoya H, Kohut A, Ford P. Iron deficiency in heart failure, an underdiagnosed and undertreated condition during hospitalization. *Annals of Hematology.* 2019;98:2293-7.
10. Yoo Y, Shim J, Kim J, et al. Effect of single recombinant human erythropoietin injection on transfusion requirements in preoperatively anemic patients undergoing valvular heart surgery. *Anesthesiology.* 2011; 115:929-37.
11. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;53:79-111.
12. 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;91:944-82.
13. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, et al. Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery. *Surgery After Stenting 2. JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:417-34.
14. Kai MA, Vadivelu N, Urman RD, et al. Perioperative Considerations in the Management of Anticoagulation Therapy for Patients Undergoing Surgery. *Curr Pain and Headache Rep.* 2019;23:13.
15. Sousa-uva M, Head SJ, Milojevic M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53:5-33.



16. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.
17. Erdoes G, Arroyabe MLD, Bolliger D, et al. International consensus statement on the peri-operative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. *Anaesthesia* 2018;73:1535-45.
18. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost*. 2015;113:625-32.
19. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:409-19.
20. Dubois V, Dincq AS, Douxfils J, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J*. 2017;15:14.
21. Kubisz P, Stanciakova L, Dobrotova M, et al. Apixaban – metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2017;18:609-21.
22. Mar PL, Familtsev D, Ezekowitz MD, et al. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *Int J Cardiol*. 2016;202:578-85.
23. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP)-March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:382-93.
24. Di Eusanio M, Vesella W, Carozza R, et al. Ultra fast-track minimally invasive aortic valve replacement: going beyond reduced incisions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:14-8.

25. Zelinka ES, Ryan P, McDonald J, Larson J. Retrograde autologous prime with shortened bypass circuits decreases blood transfusion in high-risk coronary artery surgery patients. *J Extra Corpor Technol.* 2004;36:343-7.
26. Hou X, Yang F, Liu R, et al. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:1061-6.
27. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2010;105:401-16.
28. Vonk AB, Meesters MI, Garnier RP, et al. Intraoperative cell salvage is associated with reduced postoperative blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery: a cohort study. *Transfusion.* 2013;53:278.
29. Li X, Wang LJ, Tang N, et al. Effects of isovolumetric hemodilution treatment and superoxide dismutase on ischemic reperfused hearts in rabbit. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1998;18:157-63.
30. Goldberg J, Paugh P, Timothy A. Greater volume of acute normovolemic hemodilution may aid in reducing blood transfusions after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100:1581-7.
31. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion.* 1991; 31:857-68.
32. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *Br J Anaesth.* 2013;111:549-63.
33. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:88-120.
34. McMullan V, Alston RP. Aprotinin and cardiac surgery; a sorry tale of evidence misused. *Br J Anaesth* 2013;110:675-8.
35. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
36. Dhir A. Antifibrinolytics in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2013;16:117-25.

37. Martin K, Gertler R, Liermann H, et al. Switch from aprotinin to {varepsilon} aminocaproic acid: Impact on blood loss, transfusion, and clinical outcome in neonates undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2011;107:93.
38. Armellini G, Vinciguerra A, Bonato R, et al. Tranexamic acid in primary CABG surgery: High vs low dose. *Minerva Anestesiol* 2004;70:97-107.
39. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;92:1131-6.
40. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002;97:390-9.
41. Scolletta S, Simioni P, Campagnolo V, et al. Patient blood management in cardiac surgery: The "Granducato algorithm". *Int J Cardiol.* 2019;289:37-42.
42. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA.* 2016;316:2025-35.
43. Dhir A, Tempe DK. Anemia and patient blood management in cardiac surgery- literature Review and current Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:2726-42.
44. Green L, Bolton-Maggs P, Beattie C, et al. British Society of Haematology guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding. *Br J Haematol.* 2018;181:54-67.
45. Bhatt HV, Subramaniam K. PRO: Prothrombin Complex Consantrate Should be Used in Preference to Fresh Frozen Plasma for Hemosstasis in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:1062-7.
46. Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, et al. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2015;18;351:h5832.
47. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015;125:1387-93.



## **Bölüm.8- ORGAN NAKİLLERİNDE TRANSFÜZYON**

**Uzm Dr. Aslı HEPKARŞI**

Son yıllarda cerrahi tekniklerde, immünsüpresif, antimikrobial ve antiviral tedavideki gelişmeler, organ temini ve ameliyat süreçlerinde zamanın daha etkin kullanımı, daha fazla sayıda hastanın organ naklinden yararlanmasına neden olmuştur.

İlk başarılı organ nakli 1954 yılında Boston'da Peter Bent Brigham Hastanesi'nde Joseph E. Murray tarafından kadavradan böbrek nakliyle gerçekleştirilmiştir. İlk başarılı karaciğer nakli ise 1967'de Starzl ve ark. tarafından uygulanmıştır. Türkiye'de solid organ naklinin gerçek tarihi ise, 1974 yılında Denver'daki Colorado Üniversitesi'nde Dr. Haberal'ın Thomaz E. Starzl ile birlikte çalışmasıyla başlamıştır. İlk defa 1975 yılında Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından canlıdan canlıya böbrek nakli yapılmıştır. Daha sonra sırasıyla 1979 ve 1982 tarihli 2238 ve 2594 sayılı yasalar çıkarılarak Türkiye'de kadavra doku/organ kullanımı ve korunmasının önü açıldı. İlk kadavra donör karaciğer nakli ve ilk canlı donör karaciğer nakli ise sırasıyla 1988 ve 1990 yıllarında gerçekleştirilmiştir (1,2).

Transplantasyon, özellikle son dönem karaciğer ve böbrek hastalıklarının tedavisinde en önemli seçenektir. Kan transfüzyon gereksinimi açısından ise karaciğer, böbrek transplantasyonuna göre çok daha önemlidir. Anestezi ve cerrahi tekniklerde yaşanan gelişmelere rağmen ciddi kanamalar, operasyon sırasında görülebilen en büyük sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. İntraoperatif kan transfüzyon oranıyla postoperatif mortalite ve morbidite arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır (3).

## 1. KARACİĞER TRANSPLANTASYONLARINDA KAN TRANSFÜZYONU

İlk organ nakilleri denemelerinden başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmasıyla karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliğinin tek tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ayrıca primer ve sekonder karaciğer tümörleri, kist hidatik gibi parazitik karaciğer hastalıkları, bazı koagülasyon bozuklukları, metabolik hastalıklar ve masif karaciğer travmalarının tedavisinde de kullanılır. Cerrahi teknik, yoğun bakım koşulları, organların korunma ve saklanması, ameliyat sonrası bakım ve immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler sonucu son 25 yılda karaciğer nakillerinde hayatta kalma oranları önemli ölçüde iyileşmiş, bir yıllık %96, 10 yıllık ise %71 oranlarına ulaşılmıştır (4). Karaciğer transplantasyon endikasyonları arasında; çeşitli nedenlere bağlı gelişen sirotik hastalıklar, kanserler, metabolik hastalıklar (Wilson hastalığı, hemakromatoz), Budd-Chiari sendromu, transplantasyon sonrası yaşanan rejeksiyon vb sayılabilir (4,5).

Gelişen cerrahi tekniklere ve monitörizasyon yöntemlerine rağmen bu tip cerrahilerde kan transfüzyonu ihtiyacı azalmakla birlikte devam etmektedir. İntraoperatif dönemde görülen kan kaybının cerrahi tekniklerden çok koagülopatiyile ilişkili olduğunun farkedilmesiyle birlikte buna yönelik tanı ve tedavi yöntemleri de gelişti. Artan nakil deneyimiyle, karaciğer yetmezliğinin fizyolojisine dair anlayış değişti. Özellikle son dönem karaciğer hastalığı olan kişilerde altta yatan pıhtılaşma anormalliklerinin başlangıçta düşünülenenden çok daha karmaşık olduğu ortaya çıkmıştır. Karaciğer transplantasyonu geçiren hastalar, önceden var olan karaciğer disfonksiyonu ve majör intra ve postoperatif koagülopati nedeniyle hem yaşamı tehdit eden kan kaybı hem de tromboz riski altındadır. Hemostaz ve koagülopatideki değişikliklerin geleneksel laboratuvar

testleriyle gösterilmesi genellikle yetersizdir. Viskoelastik testlerden tromboelastografi ve tromboelastometri, hematolojik değişikliklerin gösterilmesinde daha yararlı olabilir. Dolayısıyla kan kaybının önlenmesi ve gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmasını sağlayabileceği bildirilmiştir. Kan transfüzyonuna bağlı gelişen enfeksiyöz komplikasyonların yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Peroperatif kan transfüzyonu açısından primer hastalık, yaşı, cinsiyet, preoperatif koagülasyon testleri, preoperatif Child ve Meld skorlaması önemlidir (4-10).

### **1.1 Preoperatif Değerlendirme**

Karaciğer nakillerinin başladığı dönemlerde operasyon sırasında büyük intraoperatif kan kaybı, masif kan transfüzyon gereksinimleriyle karşılaşılmaktaydı. Bu kanamalar hem cerrahi travma hem de hemostatik disfonksiyondan kaynaklanmaktaydı. Ancak zamanla son dönem karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan koagülasyonla ilişkili fizyolojik değişikliklerin çok iyi tanımlanması ve cerrahi tekniklerde yaşanan gelişmeler sonucu bu durum günümüzde oldukça azalmıştır. Ayrıca perioperatif pıhtılaşma tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, özellikle antifibrinolitikler ve rekombinant pıhtılaşma faktörlerinin gelişimi de buna büyük ölçüde katkı sağlamıştır. Preoperatif olarak bu hastalar, altta yatan karaciğer hastalığı nedeniyle koagülopatik olabilir. Cerrahi işlem sırasında, koagülasyon mekanizmalarında görülen diğer değişiklikler ve fibrinoliz, dengeyi kanamaya veya trombotik olaylara doğru çevirebilir. Bu değişikliklerin anlaşılması, perioperatif kanamanın yönetiminde kritiktir. Çalışmalar, intraoperatif kan kaybı ve transfüzyonun daha yüksek postoperatif komplikasyon, morbidite ve mortalite oranı dahil olmak üzere hem kısa hem de uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Operasyon sırasında transfüzyon gereksinimini belirlemede, preoperatif hasta

parametreleri çok önemlidir. Operasyon öncesi hastalar multidisipliner olarak bir ekip tarafından (gastroenterolog, anesteziist, cerrah) değerlendirilmeli, hastanın durumu ve eşlik eden patofizyolojik komplikasyonlar, diğer komorbiditeler dikkate alınmalıdır. Kronik karaciğer yetmezliği olan hastaların Model for Endstage Liver Disease (MELD) skorlaması, King's College kriterleri, ChildPugh sınıflaması ile hastaların aciliyet durumları ve cerrahi sonrası prognozları ön görülebilir (9-11).

Kardiyovasküler değerlendirmede sirotik kardiyomiyopati (%30), koroner arter hastalığı, kapak fonksiyon bozuklukları, ritim bozuklukları, portopulmoner hipertansiyon tipik kardiyak özelliklerdir. Kardiyovasküler değerlendirmede, EKG, EKO'nun yanı sıra gerekli durumlarda eforlu EKG, transtorasik ekokardiyografi (TTE), kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET), 6-dakika yürüme testi (6MWT), SPECT, noninvaziv koroner CT anjiyografi, invaziv koroner anjiyografi gibi daha ileri tetkikler yapılabilir (12).

Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve arteriyel kan gazı hastaların solunumsal açıdan değerlendirilmesinde önemlidir. Sirotik hastaların %10'unda portal hipertansiyonla beraber pulmoner hipertansiyon da görülmektedir (11). Hepatopulmoner sendrom gelişen hastalarda portal hipertansiyon, arteriyel hipoksemi ve intrapulmoner vasküler dilatasyon karaciğer transplantasyon endikasyonudur. Son dönem karaciğer hastalarında hepatorenal sendrom (HRS), böbrek yetmezliğine neden olur. Kreatinin 1,5 mg/dl'nin üzerinde ve 500 mg/gün den az proteinüri olması tanıda önemlidir. HRS morbidite ve mortaliteyi artıran ciddi bir komplikasyondur.

Akut veya kronik gastrointestinal kanama, malnutrisyon, demir eksikliği, folat ve B12 eksikliği, kemik iliği supresyonu son dönem karaciğer yetmezliğinde aneminin temel nedenleridir. Koagülasyon ilişkili proteinlerin çoğu



karaciğerde sentezlenir. Sirotik hastalarda hemostaz ile ilişkili faktör sentezindeki bozulmalar sonucu kanama ve koagülasyon sorunları gelişir. Vitamin K bağımlı faktörler (Faktör 2, 7, 9, 10), protein C, protein S, faktör 5, plazminojen, antitrombin, ADAMTS13 düzeyindeki azalma; plazminojen aktivatör inhibitör1, von Willebrand faktör (vWF), doku faktörü, faktör-8, doku plazminojen aktivatör düzeyinde ise artış görülür. Ayrıca disfibrinojenemi, platelet disfonksiyonu ve retiküloendotelial sistem disfonksiyonu da görülebilmektedir (13-15). Preoperatif değerlendirmede son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda koagülopati ve trombositopeni oldukça sık görülür. Bu bozukluklara yönelik birçok test mevcuttur. Protrombin zamanı, aktif protrombin zamanı, trombosit sayısı, kanama zamanı, protein C, protein S ve fibrinojen düzeyleri bakılmalıdır. Kanaması olan veya girişim yapılması planlananlarda bunlar düzeltilmelidir. Ancak koagülopati ve trombositopeni, aktif kanama gibi spesifik bir endikasyon yoksa genellikle düzeltilmez (16).

## **1.2 İntraoperatif Dönem**

Cerrahi girişim sırasında hemostazdaki değişiklikler, karaciğer hastalığından kaynaklanan altta yatan koagülopati ile birleştiğinde ciddi kanamaya neden olabilir. Diseksiyon sırasında (preanhepatik evre), altta yatan karaciğer hastalığından kaynaklanan hafif koagülopati de mevcut olabilir. Yine portal hipertansiyondan kaynaklanan büyük kollateral damarların kesilmesi, artmış portal hipertansiyon ve özofageal-gastrik venöz distansiyon ve vasküler klemplenme de önemli kan kaybına neden olabilir ya da varolan kanamayı kötüleştirebilir. Anhepatik faz sırasında, pıhtılaşma faktörü sentezi ve klirensi azalırken, tPA (tissue-type plasminogen activator) artar ve PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) değişmeden kalır, bu da fibrinoliz olasılığını destekler. Karaciğer greftinin reperfüzyonu, derin koagülasyon anormalliklerine neden olabilir. Reperfüzyonda

koagülopatiyeye katkıda bulunan "heparin benzeri bir etki" meydana gelir. Bu etki, heparinize donör greftinden ekzojen heparinin salınmasına veya hasarlı endotelyumdan endojen heparin benzeri maddelerin salınmasına bağlı olabilir. Perfüzyonun olmadığı dönemde tüm koagülasyon faktörleri, PAI-1 ve anti-fibrinolitik faktörler azalır. Reperfüzyon sırasında greft endotelinden tPA'nın hızlı salınımı, geçici hiperfibrinoliz ile sonuçlanabilir. Hiperfibrinoliz tipik olarak reperfüzyondan sonra 30 dakika içinde kısa bir süre içinde düzelir, ancak greft fonksiyonu zayıfsa devam edebilir. Reperfüzyon sırasında da şiddetli trombositopeni gelişebilir. Trombosit azalmasını açıklayan mekanizmalar arasında hasarlı greft endotelyumunda lokal trombin oluşumu, trombosit ekstrasvazasyonu, Kupfer hücrelerinin neden olduğu artmış fagositoz sayılabilir. vFW (von Willebrand) faktör seviyeleri, vFW'ye bağlı adezyonu destekleyen cerrahi sırasında yüksek kalır ve postoperatif dönemde artan vFW fonksiyonel kapasitesi bildirilmiştir (10).

Hastalara intraoperatif rutin monitörizasyondan (SpO<sub>2</sub>, EKG, NIKB) sonra invaziv monitörizasyon (arter kanülasyonu ve santral venöz basınç ölçümü için katater uygulamaları) yapılır. Sıklıkla minimal invaziv işlemlerle ölçüm yapan çeşitli monitörizasyon yöntemleri kullanılır. Bu yöntemlerle intraoperatif sürekli olarak hemoglobin (Hb), kardiyak output (CO), kardiyak indeks (CI), Pleth Variability İndeks (PVI), sistemik vasküler rezistans (SVR) gibi değerler monitörize edilebilmektedir. Hastanın preoperatif kardiyak durumuna göre pulmoner arter katateri takılmaktadır (4,5). Cerrahi işlem, diseksiyon, anhepatik ve reperfüzyon olmak üzere 3 faza ayrılır ve hepsinde de transfüzyon açısından spesifik bazı sorunlar içerir. Kan kaybının önlenmesi için vena portaya klemp konması, venövenöz bypass uygulanması ve cell saver yapılabilir. Diseksiyon sırasında yavaş ya da abondan kanamalar olabilir. Asit boşalması nedeniyle sıvı kayıpları görülebilir (11,17). Portal

hipertansiyonu olan hastalarda kollateral sirkülasyon gelişmiştir ve portal basınç yüksek olursa hepatektomi sırasında ciddi kanama görülebilir. Portal vende trombozisi olan hastalarda karaciğer transplantasyonu sırasında operasyon zamanının uzadığı ve kan ürünlerinin tüketiminin arttığı belirtilmiştir. Model for Endstage Liver Disease (MELD) skorlaması yüksek olan hastalarda kan ve kan ürünlerinin kullanımını artsa da masif kan tranfüzyonunda predikatif bir etken olduğu net gösterilmemiştir (18-21).

Anhepatik fazda, pıhtılaşma faktörleri üretilmemesi nedeniyle koagülopati daha da ağırlaşır ve fibrinolizi başlatır. Aprotinin ve traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanların kullanımı ile fibrinoliz engellenebilir. Yine bu dönemde trombositopeni görülebilir. Reperfüzyon sonrası santral venöz basıncın yüksekliği karaciğerde venöz konjesyona neden olur. Takılan karaciğer çalışmaz ya da geç çalışırsa metabolik asidoz ve koagülopati gelişir (22,23). İntraoperatif olarak transplantasyonun her aşamasında kan gazı, gerekli durumlarda hemogram, biyokimya ve kanama profili gibi laboratuvar testleri yapılmaktadır. Özellikle vaka başında Tromboelastografi (TEG) ve tromboelastometri (ROTEM) gibi koagülasyonu viskoelastometrik ölçüm yöntemiyle değerlendiren testler yapılarak kan transfüzyonu minimal düzeyde tutulmaktadır. Şiddetli kanama ve koagülopati yüksek mortalite ile ilişkili ciddi klinik durumlardır. TEG ve ROTEM transfüzyon stratejisini yönlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Etkinlik açısından, TEG veya ROTEM testlerinin kullanımı, her tür kan transfüzyonu ihtiyacını azaltmaktadır. Her iki cihaz ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi, pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolyze kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılabilmektedir (10,24,25).

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu uygulanırken santral geniş lümenli bir kateter kullanılır ve ısıtılarak verilir. Eritrosit ve TDP nin yanı sıra koagülopatinin ve kanamanın durumuna göre kriopresipitat ve trombosit süspansiyonları da verilir. Hastanın durumu stabil ise transfüzyon için peroperatif Hb hedefi 7g/dL (Htc %20-22), kanama varlığında 8 g/dL'dir. Amaç yeterli oksijen sunumunu sağlayacak ama hepatik arter trombozuna neden olmayacak bir değerde tutulmasıdır (4,5).

### **1.3 Postoperatif Dönem**

Hastalar postoperatif dönemde yoğun bakımda monitörize olarak izlenirler. Postoperatif hipotansiyonun en önemli sebebi intraabdominal kanamadır. Erken dönemde ortaya çıkan kanamanın nedenleri arasında karaciğerin çalışmaması, laserasyon, anastomoz kaçağı, heparin bağımlı kanama, hepatik arter stenozu ve trombozu sayılabilir. Postoperatif kanama için en önemli risk faktörleri ameliyat öncesi var olan şiddetli koagülopati ve trombositopenidir. Bu dönemde hastada kanamayı düşündüren semptomların ve hemodinamik parametrelerin takibi ve laboratuvar tetkikleri ile kanama ve koagülasyon bozuklukları erken dönemde farkedilerek gereksiz transfüzyonlardan kaçınılabilir. Cerrahi gerektirmeyen kanamalar genellikle koagülopatilerin düzeltilmesi ile durdurulabilir (26,27).

## **2. BÖBREK TRANSPLANTASYONLARINDA KAN TRANSFÜZYONU**

Böbrekler vücut sıvı hacimlerini, elektrolit bileşimini, asit-baz dengesini ve hemoglobin konsantrasyonunu ayarlamak için gereklidir. Kalp debisinin yaklaşık %25'ini alırlar ve dolaşımdaki toksinler ve ilaçlar için filtre görevi görürler. Kronik böbrek yetmezliği veya daha uygun bir deyişle kronik böbrek hastalığı çeşitli nedenlerle ortaya çıkan glomerüler

filtrasyon hızında (GFR) bir düşüş anlamına gelir. Bu nedenler arasında diabetes mellitus (%40), hipertansiyon (%27), kronik glomerülo nefrit (%13), kistik böbrek hastalığı (%3,5), interstisyel nefrit (%4), obstrüktif üropati, lupus nefriti ve human immunodeficiency virüs vb sayılabilir. GFR ye göre kronik böbrek yetmezlikleri hafif (60-89 mL/dk/ 1.73 m<sup>2</sup> GFR), orta (30-59 mL/dk /1.73 m<sup>2</sup> GFR), şiddetli (15-29 mL/dk / 1.73 m<sup>2</sup>) olarak sınıflandırılabilir veya son dönem böbrek hastalığından söz edilir. Son dönem böbrek hastalığı GFR <10 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olarak tanımlanır. Son dönem böbrek yetmezliğinde hastaların yaşam kalitesini arttıran en iyi tedavi yöntemi böbrek transplantasyonudur. İmmünsüpresyon tedavisindeki ilerlemeler ve doku tiplendirmesinde sağlanan başarılar sonucunda transplant böbrekte bir yıllık greft sağ kalımı %90'nın üzerine çıkmıştır. Günümüzde transplantasyon bekleyen hasta sayısında görülen hızlı artış nedeniyle böbrek transplantasyonu yapılan merkezler her geçen gün artmaktadır (28,29).

## **2.1 Preoperatif Değerlendirme**

Hastalara preoperatif anestezi değerlendirmesi oldukça önemlidir. Cerrahi açıdan orta riskli olarak değerlendirilmekle birlikte bu hastalara sıklıkla komorbiditeler eşlik eder. Detaylı anamnez, muayene ve onam alınmalıdır. KBY hastalarında ölümlerin neredeyse %50'si kardiyovasküler sistem tutulumundan kaynaklanmaktadır. Hasar erken evrelerde ve sıklıkla dilate kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon şeklinde başlar. Diyabet ve dislipidemiler ateroskleroz gelişimini kolaylaştırırken, hipertansiyon ve kardiyomiyopati genellikle hem hacim hem de basınç aşırı yüküne ve yüksek seviyelerde renin-anjiyotensine bağlıdır. Postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör kardiyovasküler sistem olduğu için bu hastalarda kardiyovasküler değerlendirme önemlidir. Pulmoner

değerlendirmede hastaların volüm yükü nedeniyle artmış pulmoner konjesyon, kronik hastalığa bağlı düşük immünite ve pnömoni, eşlik eden hastalıkların akciğer tutulumu görülebilir. Diyabet ve hiperglisemi artmış gecikmiş greft fonksiyonu ile birlikte. Bu hastalarda görülen en önemli sorun anemidir. Eritropoetin sentez ve salınımındaki azalmaya bağlı normokromik normositer anemi görülür. Aynı zamanda artmış hemoliz ve kanama, hemodiyaliz sırasında tekrarlayan kayıplar, üremi kaynaklı kemik iliği baskılanması, demir, folat ve vitamin B6 ve B12'ye bağlı olarak da anemi ortaya çıkar. Bu hastalarda hemopoezi iyileştirmek için kullanılan eritropoetin, kan basıncını daha da yükseltebilir ve antihipertansif ilaçlara olan ihtiyacı artırabilir. Koagülasyon sisteminde de, guanininosüksinat, fenol ve fenolik asitler gibi endojen toksik ürünlerin birikmesi trombosit fonksiyon bozukluğuna ve trombosit faktör III seviyelerinin azalmasına neden olur. PT ve PTT normal kalır ancak kanama süresi uzar. Tedavi trombosit transfüzyonu, kriopresipitat, desmopressin asetat veya konjuge östrojeni içerir (28).

## **2.2 İntraoperatif Dönem**

Peroperatif hastalara rutin monitörizasyon uygulanmaktadır (Puls oksimetre, NİKB, EKG ideal olarak ST segment analizi, Kapnograf, ısı, idrar çıkışı). Geniş damaryolu genellikle yeterlidir gerekirse santral katater takılabilir. İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu her hastada endike değildir. Bu nedenle sadece ileri kardiyak hastalığı bulunan renal transplant adaylarında intraoperatif invazif kan basıncı takibi önerilmektedir. Genellikle operasyon öncesi hastalar diyalize girdikleri için bu hastalarda intravasküler hacim azalmıştır. İntraoperatif kan basıncı 130-160 mmHg, santral venöz basınç (CVP) 10-15 mmHg arasında tutulur. Nakil böbrek, perfüze edilmeden önce yeterli, hatta biraz fazla volüm vermek gerekir. İliak damarları açtıktan ve greft

reperfüzyonu olduktan sonra hipotansiyon oluşabilir. Böbrek fonksiyonu kritik olarak renal perfüzyona bağlı olduğundan hastanın iyi hidrate olması önemlidir. Reperfüzyon sonrası idrar çıkışı, canlı donör böbreğin %90'ında ve kadavra nakillerinin %40-70'i arasında görülür. Diğer hastalarda idrar çıkışı postoperatif dönemde çoğunlukla görülmektedir.

Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalar sıklıkla uzun süredir anemik oldukları için düşük hemoglobin düzeylerine alışıklardır. İntraoperatif dönemde kanama beklentisi az olduğu için kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı sıklıkla minimaldir (30). Kan transfüzyonundan olabildiğince kaçınılmalıdır. Cerrahi teknik birçok operasyona göre genellikle kan transfüzyonuna neden olmamaktadır. İntraoperatif aşırı kanama nadiren görülmektedir. Trombosit disfonksiyonu, koagulopati, asidoz, hipotermi gibi nedenlere bağlı olabilir. Cerrahi kanamanın beklenenden fazla olması üremik trombositopati ile ilişkili olabilir ve bu hastaların trombosit süspansiyonu ihtiyacı ortaya çıkabilir. Gerekli durumlarda kan transfüzyonu, yıkanmış, lökosit azaltılmış, ışınlanmış şekilde yapılmalıdır. Trombositopatiyi ortaya koymak için tromboelastogram/kanama ve pıhtılaşma zamanı kullanılır ve peroperatif takip edilebilir.

### **2.3 Postoperatif Dönem**

Erken postoperatif dönemde daha yüksek kan basıncı değerleri genellikle tercih edilen SAB $\geq$  150 mmHg, DAB $\geq$  80 mmHg'dır. Sıvı dengesi ılımlı pozitif olacak şekilde ayarlanmalıdır. Postoperatif hipotansiyon;

- Kanama
- Anestezik etkilerin devam etmesi
- Yetersiz sıvı tedavisi
- Sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda miyokardiyal infarktüs
- Transplantasyon öncesi aşırı ultrafiltrasyon

- Sitokin salınma sendromu / sepsis / karaciğer hastalığı düşük SVR

Hasta hipotansif ise; hızlıca izotonik sıvılar uygulanmalı, anemi söz konusu ise eritrosit süspansiyonu verilmeli ve CVP kateteri mevcutsa CVP 7–10 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde sıvı replasmanına devam edilmelidir. Düşük basınçlar transplantasyon sonrası ilk hafta içinde diyaliz gereksinimine neden olan akut tübüler nekroz ve gecikmiş greft fonksiyonlarına neden olabilmektedir.

### Kaynaklar

1. Genç R. Türkiye'de ve dünyada organ transplantasyon cerrahisi: Transplantasyon lojistiğinin yönetimi. Ulusal Cerrahi Dergisi 2009; 25:40-44.
2. Akbulut S, Yılmaz S. Liver transplantation in Turkey: historical review and future perspectives. Transplant Rev (Orlando) 2015;29:161-7.
3. Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. Can J Anesth 2001;48: 1075-9.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64:433-485.
5. Liua LL, Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. Transplant Rev (Orlando) 2011;25:124-9.
6. Bezinover D, Dirkmann D, Findlay J et al. Perioperative Coagulation Management in Liver Transplant Recipients Transplantation. 2018;102:578-592.
7. Mor E, Jennigs L, Gonva TA, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. Surg Gynecol Obstet 1993;176:219-9.
8. Yaprak O, Dayangac M, Balcı D ve ark. Karaciğer Nakli Sonuçları Üzerinde Kan Transfüzyonlarının Etkisi ve



Transfüzyon Gereksinimini Etkileyen Faktörler İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;15:87-9.

9. Starczewska MH, Giercuskiewicz D, Niewiński G, Kański A. Perioperative bleeding in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2016;48:34-40.
10. Tischer S, Miller JT. Pharmacologic Strategies to Prevent Blood Loss and Transfusion in Orthotopic Liver Transplantation. *Crit Care Nurs Q.* 2016;39:267-80.
11. Fabbroni D, Bellamy M. Anaesthesia for hepatic transplantation *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* 2006;6:171-5.
12. VanWagner LB, Harinstein ME, Runo JR, et al. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: An evaluation of the evidence and consensus recommendations. *Am. J Transplant.* 2018;18:30-42.
13. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 2009;15: 4653–8.
14. Saner FH, Gieseler RK, Akız H ve ark. Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. *Digestion* 2013;88:135-44.
15. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol* 2015;21:10062-71.
16. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth* 2005;52:148–55
17. Dülgeroğlu M, Çekmen N. Ortotopik Karaciğer Transplantasyonu Hastalarında Perioperatif Yönetim. *Turk J Intensive Care* 2019;17:176-89.
18. Cleland S, Corredor C, Ye JJ et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J Transplant* 2016;6:291-305.
19. Tao YF, Teng F, Wang ZX, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:34-9.

20. Suarez Artacho G, Barrera Pulido L, Alamo Martinez JM, et al. Outcomes of liver transplantation in candidates with portal vein thrombosis. *Transplant Proc* 2010;42:3156-8.
21. Cywinski JB, Alster JM, Miller C, et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg* 2014;118:428-37.
22. Xia VW, Steadman RH. Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:10-8.
23. Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, et al. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol* 2011;3:61-71.
24. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or throboclastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;8: CD007871.
25. Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, et al. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thrombelastography. *J Thromb Haemost* 2005;3:2039-43.
26. Mueller AR, Platz K, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004;18:881-900.
27. Akdur A, Sevmiş Ş, Karakayalı H. Erişkin Karaciğer Naklinde Postoperatif Bakım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9:85-97.
28. Baxi V, Jain A, Dasgupta D. Anaesthesia for Renal Transplantation: An Update. *Indian J Anaesth.* 2009; 53:139-47.
29. Sen S, Özkahya M, Hoşçoşkun C, Başdemir G. Sıfır saat biyopsilerde saptanan morfolojik bulgular ve erken dönemde greft fonksiyonuna etkisi, *Türk Nefrol Diyaliz Transplant Derg* 200;1:30-6.
30. Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood* 1994;84:1703-21.

## **Bölüm.9- PEDIYATRİK CERRAHİDE TRANSFÜZYON**

**Uzm. Dr. Cengiz ŞAHUTOĞLU**

Pediyatrik grupta transfüzyon, intrauterin yaşamdan genç erişkinlik dönemine kadar olan geniş bir yaş aralığını kapsar. Transfüzyon birçok durumda hayat kurtarıcı olmasına rağmen, hayatı tehdit eden riskler ve komplikasyonları da içerir. Erişkin hastalarda ortaya çıkan benzer komplikasyonlar, pediyatrik yaş grubunda daha kolay ve daha sık görülmektedir. Bu nedenle transfüzyon açısından her yaş grubu için transfüzyon endikasyonları iyi belirlenmeli, riskleri ve yararları göz önünde bulundurulurak transfüzyon kararı verilmelidir. Uzun yıllar tam kan transfüzyonu tercih edilmiştir. Ancak günümüzde tam kan kullanımının kısıtlanması ve kan komponentlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Pediyatrik yaş grubunda kan transfüzyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları erişkinlerle benzerlik gösterse de bazı farklılıklar mevcuttur (1-5).

### **1. Pediyatrik Hastalardaki Hematolojik ve Fizyolojik Farklılıklar**

Çocuklar, erişkinlere göre daha yüksek oksijen tüketimine ve kan hacmine oranla daha yüksek kalp debisine sahiptir. Yenidoğan miyokardı azalmış oksijene maruz kaldığında, kalpte dekompanzasyon ve sonuçta iskemi gelişir. Azalmış oksijen taşıma kapasitesini kompanse etmek için kalp debisinde artış olacaktır. Fetal hemoglobin (HbF), term infantlarda hemoglobinin %70'ini, preterm infantlarda ise %97'sini oluşturur. HbF'in oksijene affinitesi daha yüksek olup, oksijen sunumunun azalmasına neden olur. Bu nedenlerle hemoglobin değerleri erişkinlere göre daha yüksektir (3).

Miyadında doğan (37 haftalık gebelik haftasını tamamlayan) bebeklerde hemoglobin değeri 16-20 mg/dL arasında olup, doğumun 2-3. ayında en düşük seviyesine ulaşır. Anemi tanısı konulurken mutlaka yaş grupları dikkate alınmalı ve olması gereken hemoglobin değerleri bilinerek bunun altındaki durumlarda konulmalıdır (2) (Tablo-1).

**Tablo 1.** Çocuklarda normal hemoglobin değerleri (g/dL)

Yaş	Matür	Prematür (37 haftalık gebelik öncesi)
İki Hafta	16,5-19,3	14,8-16,3
1 Ay	14-16,5	10,9-11,5
2 Ay	11-11,5	8,8-9,4
3 Ay	11-11,5	9,8-10,2
4 ay-2 yaş	12-12,5	11,7-12
2-6 yaş	11,5-12,5 (Her iki cinsiyet için)	
6-12 yaş	11,5-13,5 (Her iki cinsiyet için)	
12-18 yaş	12-14 (Kadın), 13-14,5 (Erkek)	

Neonatal (yenidoğan) dönemde hemoglobin değeri 14-20 g/dL iken, yaşamın yaklaşık 2-3. ayında eritropoetin seviyesinin ve eritrosit ömrünün azalmasına bağlı olarak en düşük seviyesine (fizyolojik anemi) ulaşır. Term infantlarda hemoglobin değerinin <9 g/dL, preterm infantlarda ise <7 g/dL olması hemoglobinopatileri veya diğer hematolojik patolojileri akla getirmelidir. Bu değerlerde dokulara oksijen sunumunda sorun yaşanabileceği düşünülerek elektif vakalar ertelenmeli ve anemi sebebi araştırılarak tedavi edilmelidir. Tüm yeni doğanlarda başka bir endişe de operasyon sırasında kan kaybına eşlik eden pulmoner ve kardiyak problemlerin varlığıdır. Bu nedenle daha büyük hastalara göre neonatal hastalarda, transfüzyon eşiğinin daha yüksek olması hedeflenmektedir (1,2,4).

## 2. Kan ve Kan ürünlerinin Transfüzyonu

### 2.1. Eritrosit Süspansiyonu

Neonatal transfüzyonunun çoğu, yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde gerçekleştirilir. Transfüzyona başlama kriterleri tartışmalı olup çoğunlukla uzman görüşlerine dayanmaktadır. Yenidoğanın kan hacminin az olması, endojen eritropoetin üretiminin yetersizliği, fizyolojik anemi ve bebeğin minimal fizyolojik stresi tolere edememesi gibi nedenlerle, büyük çocuk ve erişkinlerden farklıdır. Bu nedenle yenidoğanlarda eritrosit süspansiyonu kullanımına yönelik ilkeleri belirleyen çeşitli kılavuzlar oluşturulmuştur (4,5). Genel olarak şu parametreler mevcutsa eritrosit süspansiyonu transfüzyonu önerilmektedir:

1. Kan hacminde %10'nun üzerinde akut kan kaybı
2. Anemi semptomları (apne, bradikardi, taşikardi, canlılığın azalması, zayıf kilo alımı) olan bir yenidoğanda 8 g / dL'den az hemoglobin değeri
3. Solunum sıkıntısı veya konjenital kalp hastalığı olan bir yenidoğanda 12 g / dL'den az hemoglobin değeri

İntraoperatif dönemde eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna karar verilmeden önce hastanın total kan volümü, kaybedilen kan miktarı, preoperatif ve o andaki hematokrit değeri, yapılan cerrahinin özelliği, ek hastalık mevcut olup olmadığı (solunumsal ve kardiyak hastalıklar) ve transfüzyon sonucunda elde edilecek yarar veya zararın gözden geçirilmesi gereklidir. Pediatrik hasta grubunda eritrosit süspansiyonu için transfüzyon eşik değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo-2.** Pediatrik hasta grubunda eritrosit süspansiyonu için transfüzyon eşik değerleri.

Postnatal Yaş	Hemoglobin, g/dL (Hematokrit,%)	
	Normal hastalar	Solunum sıkıntısı veya kardiyak sorunu olanlar
0-7 gün	10 (30)	12 (35)
8-14 gün	8,5 (25)	10 (30)
14 gün üzeri	7,5 (23)	8,5 (25)

Yenidoğanda tahmini kan volümü miktarı 100 mL/kg iken yaşın artışıyla birlikte bu değer 70 mL/kg'a kadar düşer (1,6) (Tablo-3). Bu değerlerin bilinmesi ile tahmini kan volümü hesaplanabilir.

**Tablo-3.** Pediatrik yaş grubunda tahmini kan volümü miktarı

Yaş	Tahmini Kan volümü (mL/kg)
Yenidoğan (Prematüre)	90-100
Yenidoğan (Matür)- 3 ay	80-90
3 aydan büyük çocuklar	70
Çok obez çocuklar	65

Kabul edilebilir kanama miktarı şu formülle hesaplanır (7):

*Kanama miktarı (maksimum)= (Başlangıç Hematokrit-Hedeflenen en düşük Hematokrit) x Tahmini Kan Volümü/ Başlangıç Hematokrit.*

Örneğin: 4 yaş, 20 kg bir çocuk için; başlangıç hematokrit:36, hedeflenen hematokrit: 23, tahmini kan volümü: 20x70=1400 mL. Buna göre, Kabul edilebilir kanama miktarı= (36-23) x1400/36= 505 mL

Kanama miktarı öncelikli olarak kristaloid veya kolloidler ile replase edilmelidir. Buna rağmen vital bulgularda, oksijenasyon ve perfüzyonda yetersizlik saptanırsa ve tahmin edilen kanama miktarı aşılsa eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna başlanmalıdır. Transfüze edilecek eritrosit süspansiyonu miktarı hesaplanırken, hedef hematokrit elde edilmeye çalışılmalıdır. Bunun için;

*Transfüze edilecek ERT miktarı= (Hedef hematokrit-mevcut hematokrit) x Tahmini kan volümü/ Eritrosit süspansiyonunun hemotokriti*

Örneğin: 4 yaş, 20 kg hasta, tahmini kan volümü:1400 mL, hedef hematokrit: 30, mevcut hematokrit: 20 ise; Transfüze edilecek ERT miktarı= (30-20) x 1400/70= 200 mL olmalıdır.

Eritrosit süspansiyonun hemotokrit değeri %70 civarında olup, 10 mL/kg'dan transfüze edildiğinde hematokrit değerini yaklaşık %10-15 artıracığı unutulmamalıdır.

## 2.2. Taze Donmuş Plazma ve Kriopresipitat

Yenidoğanda pıhtılaşma önleyici birçok faktör bulunurken aynı zamanda önemli birçok antikoagülanın plazma seviyeleri daha düşüktür. Faktör II, VII, IX ve X (erişkinlerin %40-50'si düzeyinde ve prematüre doğumlarda en düşük düzeyde) erişkinlere göre çok daha düşük iken, faktör VIII yetişkinlerden daha yüksektir. Faktör V ve fibrinojen ise düşük-normal aralıkta bulunur. Antitrombin, protein C ve protein S düzeyleri düşük olmasına rağmen, C4b bağlayıcı protein seviyelerinin düşüklüğü nedeniyle aktiviteleri yüksektir. Aksine, yenidoğanlarda alfa-2-makroglobulin yüksektir. Düşük protrombin nedeniyle trombin potansiyeli yetişkinlerden daha düşüktür (3,8). Genel hemostatik fonksiyonlar normal olsa da, protrombin zamanı (PT), trombin zamanı (TT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) daha uzun olabilir. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), hasta yenidoğanlarda daha sık görülür. K vitamini eksikliği nedeniyle yenidoğanın hemorajik hastalığı, doğumda uygun K vitamini almamış bebeklerde büyük kanamalara neden olabilir (1).

Taze donmuş plazma (TDP) kullanımı şu durumlarda önerilmektedir (9,10):

- Kanama ile seyreden K vitamini eksikliği
- Kanama ile seyreden yaygın intravasküler koagülasyon (DIK) vakaları
- Karaciğer yetmezliğine bağlı kanama
- Faktör konsantrasi bulunmayan konjenital pıhtılaşma faktörü yetersizlikleri (Faktör V, XI eksikliği)

Taze donmuş plazma dozu genellikle 12-15 mL/kg olup, transfüzyonun etkinliğine bakmak için pıhtılaşma testleri tekrarlanmalıdır. Volüm replasmanı için, yenidoğanın intraventriküler hemorojisinde ve tanı konulmamış pıhtılaşma bozukluklarında TDP kullanımı önerilmemektedir (11).

Kriopresipitat ise TDP'den daha konsantre bir fibrinojen kaynağı olarak kullanılır. Hipofibrinojenemiye bağlı kanama

varlığında öncelikle fibrinojen seviyesinin 0.8-1.0 g/L altında olduğu gösterilerek endikasyon konulur. Normal kullanım dozu 5-10 mL/ kg'dir (10).

### **2.3. Trombosit Transfüzyonu**

Genellikle çoğu pediyatrik hastanın trombosit değerleri normal aralıkta seyrederek. Bununla birlikte, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ve asplenik hastalarda yüksek trombosit sayılarıyla karşılaşılabilir. Ciddi enfeksiyonu olan, kemoterapi/radyoterapi uygulanan ve koagülopatisi olan hastalar, trombositopeni açısından risk altındadır. Hemostazın korunabilmesi için  $50.000/\text{mm}^3$  üzerindeki trombosit değerleri yeterlidir. Kronik trombositopenik hastalarda,  $10.000-20.000/\text{mm}^3$  değerlerde bile kanama görülmeyebilir. İmmünolojik veya non-immünolojik nedenlerle transfüzyon yapılan trombositlerin, ömrü kısaldır. Ciddi kanama beklenen hastalarda trombosit süspansiyonu hazırlığı yapılması uygun olacaktır. Transfüzyon volümü 10-20 mL/kg ve ABO grubu uyumlu olmalıdır (1,3,12).

### **2.4. Rekombinant Faktör VIIa**

Rekombinant aktive faktör VIIa (rFVIIa), FVIII ve FIX'a alloantikör geliştiren hemofili A ve B hastalarında ya da aşırı kanaması olan hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir (13). Travma hastalarında rFVIIa kullanımının şiddetli kanamayı ve dolayısıyla transfüzyon ihtiyacını azaltabileceği gösterilmiştir (14,15). Son yıllarda rFVIIa'nın, konjenital FVII eksikliğinde veya Glanzman trombositopenisinde kullanılmaya başlanmıştır. Dozu hemofili hastalarında 90-120 µg/kg iken ciddi kanamalı hastalarda daha yüksek dozlarda (200 µg/kg) kullanılabilir. Kısa dolaşım süresi ve yarı ömrü nedeniyle gerekiyorsa 2-4 saat sonra tekrarlanmalıdır (14-17).

### **2.5. Fibrinojen Konsantresi**

Konjenital veya kazanılmış hipofibrinojenemide kanama durumunda 30-50 mg/kg dozunda kullanılabilir (18).



## **2.6. Protrombin Kompleksi**

Faktör II, VII, IX ve X'un yanı sıra antikoagülan faktörler olan protein S, protein C ve eser düzeyde heparin içerir. Taze donmuş plazma, trombosit ve kriopresipitat ile tedavi edilemeyen perioperatif kanama tedavisinde kullanılabilir. Pedyatrik hastalarda en büyük avantajı, düşük viral geçişin olması ve aşırı sıvı yüklenmesine neden olmamasıdır. Önerilen dozu 20-30 IU/kg'dır (19).

## **3. Pedyatrik Özel Durumlarda Kan ve Kan Ürünü Transfüzyonu**

### **3.1. Yenidoğanlar**

Yenidoğan döneminde hemolitik reaksiyonlar, büyük çocuk ve erişkinlere göre daha az görülür. Yaşamın ilk 3-4 aylık dönemine kadar bebekler, eritrosit antijenlerine karşı antikor oluşturamaz. Bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olması nedeniyle, ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik reaksiyonlar nadiren görülür. Rh-D antijenine maruz kalan bebekler hariç, erken dönemde tekrarlayan antikor taramalarına ihtiyaç yoktur (20).

Prematüre veya düşük kilolu bebeklerde, yüksek hacimli kan transfüzyonuna bağlı hipotermi ve hipokalsemi görülebilir. Daha önce transfüzyon öyküsü olan veya birinci derece yakınından kan kullanılan hasta çocuklarda, GVHH daha sık görülür. Bu nedenle bu hastalarda kan ışınlanması yapılmalıdır. Lökosit azaltan kan filtrelerinin kullanımı, yenidoğanda standart olmalıdır. Böylelikle febril non-hemolitik reaksiyonlar, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, transfüzyon ilişkili immünomodülasyon gibi komplikasyonlarda azalma sağlanacaktır (1,20).

### **3.2. Travma**

Travma ile ilişkili yaralanmalar, pediyatrik yaş grubunda görülen ölümlerin başında gelir. Mortalite ve morbitenin en önemli nedeni, hayati organlara yeterli oksijenin ulaştırılamamasıdır. Travmaya bağlı gelişen hipovoleminin

ve aneminin hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi gereklidir. Aşırı kan ve sıvı transfüzyonuyla, serebral ödem, kardiyak yüklenme, akciğer ödemi ve koagülopati gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Pediyatrik travma hastalarında değerlendirme, erişkinlerden farklı olmalıdır. Sırt üstü yatan bir çocukta %20 volüm kaybına kadar kan basıncı korunabilir. Postural hipotansiyon ve nabız basıncında daralma, hipovolemi için bir gösterge olup taşikardiden daha erken ortaya çıkar (1). Bu nedenle çoklu travma öyküsü olan hastalarda arter ve santral venöz kanülasyon gibi monitörizasyon yöntemleri geciktirilmeden uygulanmalıdır (Tablo 4). Hipoperfüzyona sekonder gelişen metabolik asidoz ve idrar çıkışında azalma da hipovolemi göstergelerindedir. Erken dönemde bakılan hematokrit değerleri yanıltıcı olabilir. Sıvı resüsitasyonu sonrası bu değerlerde azalma beklenmelidir. Erişkinlerde olduğu gibi uzun kemik kırıklarına, retroperitoneal veya künt karın travmasına bağlı olarak ciddi kanamalar olabilir. Bebek ve küçük çocuklardaki kafa travmalarında, erişkinlerden farklı olarak, kranial sütürler tam kapanmadığı için, kafa içine ciddi miktarda kanama olabilir ve hemorajik şok gelişebilir.

Travma hastasında mümkün olabildiğince geniş venöz kanülasyon uygulanmalı ve sıvı tedavisi erken dönemde başlanmalıdır. Hipovolemik hastalarda geniş intravenöz kanülasyon uygulamaları zor olabilir. Bu nedenle santral venöz kateterizasyon veya başarısızlık durumunda intraosseöz yol ile kanülasyon denenmelidir. Kolloid solüsyonlarının kullanımı halen tartışma konusu olduğu için sıvı tedavisine kristaloitlerle başlanmalıdır. Aşırı HES kullanımı koagülopatiyeye neden olabilir. Şiddetli kafa travmalarında ise, hipotansiyon tedavisinde hipertonic salin ve dekstranın da kullanılabilmesi gösterilmiştir (21).

Ciddi yaralanması olan pediyatrik travma vakalarında büyük miktarda kan transfüzyonu (masif transfüzyon) gerekli olabilir. Masif transfüzyona bağlı, metabolik bozukluklar (asidoz, hiperkalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi),

hipotermi, koagülasyon faktörlerinde azalma, dilüsyonel trombositopeni gelişebilir. Bu komplikasyonlara karşı uyanık olunmalı ve zaman kaybetmeden tedavi edilmelidir. Trombosit değerleri ilk total volüm kaybından sonra %40 oranında azalırken, ikinci total volüm kaybında %20 ve üçüncü kayıpta %10 azalır. İki kat total volüm kaybı sonrası hastalarda trombositopeniye bağlı koagülopati beklenebilir. Bazal trombosit değerinin bilinmesi bu nedenle önemlidir. Kanama beklenmiyorsa bu değer 50.000/mm<sup>3</sup> üzerinde tutulması yeterlidir. Masif transfüzyon uygulanan hastalarda total volüm kaybı 1,5 katına çıktığında, hastalarda PZ ve aPTZ değerleri iki katına çıkmakta ve koagülopatiye neden olmaktadır (1-3).

**Tablo-4.** Tahmini kan kaybı ve önerilen monitörizasyon (1,18)

<b>Tahmini Kan kaybı</b>	<b>Önerilen monitörizasyon</b>
Kan volümünün < %30'u	Rutin monitörizasyon (EKG, Pulse oksimetre, NIBP, Sıcaklık)
Kan volümünün %30-50'si	Rutin monitörizasyon+ idrar sondası+ iki geniş venöz kanülasyon
Kan volümünün %50-100'ü	Rutin monitörizasyon+idrar sondası+ geniş venöz kanülasyonlar + CVP + invaziv arter kanülü+ hızlı infüzyon pompaları+ kan gazı analizi + metabolik ve koagülasyon parametreleri
Ciddi kafa travması	Rutin monitörizasyon + idrar sondası + geniş venöz kanülasyonlar + CVP + invaziv arter kanülü + kan gazı analizi + metabolik ve koagülasyon parametreleri
Major travma	Rutin monitörizasyon + idrar sondası + geniş venöz kanülasyonlar + CVP + invaziv arter kanülü + hızlı infüzyon pompaları + kan gazı analizi + metabolik ve koagülasyon parametreleri

**Kısaltmalar:** EKG, elektrokardiografi; NIBP, Non-invaziv kan basıncı; CVP, santral venöz basınç

### 3.3. Kalp Cerrahisi

Siyanotik kalp hastalıklarında, hipoksemi ve bunun sonucunda ortaya çıkan polisitemi riski yüksektir. Hastalarda PTZ, aPTZ ve von-Willabrand faktör eksiklikleri %20 civarında görülür. Kalp yetmezliğine bağlı gelişen hepatik konjesyon koagülasyon faktörlerinde azalmaya neden olur. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIK), pıhtılaşma faktörlerini ve proteinlerini tüketebilir. Tüm bu preoperatif durumlar intraoperatif kanamalarda artışa neden olur. Yenidoğanlar, olgunlaşmamış pıhtılaşma sistemleri, uzun kardiyopulmoner bypass (KPB) süresi gerektiren karmaşık cerrahi prosedürlere maruz kalmaları, hipotermi veya total sirkülatuvar arrest (TSA) uygulamaları nedeniyle, büyük çocuklara göre daha fazla kanama riski taşır (22-24). Özellikle küçük çocuklarda, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler, KPB pompa primer solüsyonunun büyük hacmi nedeniyle önemli ölçüde dilüsyona uğrar. Modern KPB pompalarının kullanımı veya ultrafiltrasyon uygulamaları hastanın hemoglobini, pıhtılaşma faktörlerini ve trombositlerini yüksek seviyede tutar. Alternatif olarak, intraoperatif akut normovolemik hemodilüsyon, preoperatif otolog donasyon, intraoperatif kan kurtarma (cell saver) ve kan ürünü kullanılmadan hazırlanan KPB priming solüsyonları ile hastaların homolog kan bileşenlerine maruziyeti azaltılabilir. Ancak bu yöntemler sadece büyük çocuklarda uygulanabilmektedir (25-27).

Kalp cerrahisinde kanamayı azaltmak amacıyla aprotinin, traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asid gibi farmakolojik ajanlar da kullanılabilir. Bir serin proteaz inhibitörü olan aprotinin, fibrinoliz ve trombosit aktivasyonunu engeller. Kompleks pedyatrik cerrahide ve re-sternotomide kullanıldığında, kan kaybını azalttığı gösterilmiştir. Fakat böbrek yetmezliği ve alerjik reaksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (28). Alerjik reaksiyon %1-2 oranında görülür ve yükleme dozundan 10 dk önce 1 mL

(1,4 mg=10,000 KIU) İV uygulanarak test yapılmalıdır. Yükleme dozu sternotomiden önce 240 mg/m<sup>2</sup> (20-30 dk da), idame dozu ise operasyon süresince 56 mg/m<sup>2</sup>/saat olacak şekildedir. Ayrıca KPB prime solüsyonuna 240mg/m<sup>2</sup> dozunda eklenebilir (29). Erişkin hastalarda görülen kardiyak yan etkileri nedeniyle Ekim 2007'de piyasadan çekilen bu ilaç, günümüzde sadece Kanada'da kompleks kalp cerrahisinde kullanılmaktadır (28).

Traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asid ise plazminojende yer alan lizin bölgelerine geri dönüşümlü (reversibl) olarak bağlanarak fibrinolitik etkisini gösterir. Traneksamik asit, epsilon aminokaproik asitten 6-10 kat daha potent bir ajandır. Traneksamik asidin KPB öncesi veya sonrası, farklı dozlarda (50-150 mg/kg) kullanımı mevcuttur (30). Fakat en etkili uygulama 10 mg/kg yükleme, 10 mg/kg prime solüsyonuna ve 10 mg/kg protamin sonrası şeklindedir (31). Epsilon aminokaproik asid ise 75 mg/kg yükleme, 75 mg/kg prime solüsyonuna ve 75 mg/kg/saat idame olacak şekilde uygulanır. Traneksamik asit ve Epsilon aminokaproik asidin hızlı intravenöz enjeksiyonu hipotansiyona neden olabileceğinden 20 dakikada infüzyon şeklinde verilmesi tercih edilmelidir (32).

### **3.4. Tonsillektomi ve adenoidektomi**

Tonsillektomi, pediyatrik yaş grubunda sık uygulanan bir cerrahi prosedürdür. Perioperatif dönemde transfüzyon gereksinimi nadir olsa da kanama nedeniyle hayati tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Kanamanın çoğu erken dönemde, operasyondan 4-6 saat sonra ortaya çıkar. Geç dönem kanama ise operasyondan 5-10 gün sonra görülür (33). Kanama sonrasında ciddi miktarda kan yutulur. Ayrıca ağrısı olan ve oral alımı kısıtlı olan hastalarda hipovolemi gelişebilir. Bu nedenle ilk değerlendirilen hematokrit değeri yüksek olması muhtemeldir. Kan basıncı ve kalp hızının hem oturarak hemde süpin pozisyonunda değerlendirilmesi,

hipovoleminin derecesi hakkında fikir verir. Preoperatif dönemde bakılan PZ ve aPTZ değerleri ise kanama öyküsü olmayan hastalarda, intraoperatif kanama riskini saptamada güvenilir değildir (34).

Eğer hastada von Willebrand hastalığından veya trombosit disfonksiyonundan şüpheleniliyorsa trombosit fonksiyon analizörü (PFA) ile değerlendirilmelidir. Kanama diyatezi öyküsü olan hastalar, operasyon öncesi pediatrik hematolog tarafından değerlendirilerek operasyona alınmalıdır. Von Willebrand hastalığı olan çocuklar, İV 0,3 mg/kg DDAVP (desmopresin=1-deamino-8-D-arginin vazopressin), kriopresipitat veya Faktör VIII konsantrasyonu (1 İÜ/kg dozunda Faktör VIII düzeyini %2 artırır) ile operasyona güvenle alınabilir. Trombosit disfonksiyonu olan hastalarda ise trombosit süspansiyonu ile kanama kontrol altına alınır (35).

### **3.5. Ortopedik Cerrahi**

Pediyatrik ortopedik işlemlerin çoğu kan ürünü kullanılmadan gerçekleştirilir. Bununla birlikte, cerrahi turnikenin kullanılmadığı bazı operasyonlar (femoral osteotomi, spinal cerrahi gibi) klinik olarak önemli kan kaybı ile sonuçlanabilir. Kan kaybını ve transfüzyonu azaltmak amacıyla kontrollü hipotansiyon (ortalama tansiyon: 65-75 mmHg olacak şekilde) ve normovolemik hemodilüzyon teknikleri (hemoglobin değerinin 8 g/dL altına inmesine izin verilmemelidir) uygulanabilir. Operasyon sonunda özellikle spinal cerrahide kemikten kanama devam edeceğinden hemoglobin değeri 10-11 g/dL'ye çıkarılmalıdır (1). Ortopedik cerrahide epsilon aminokaproik asit, traneksamik asit, rekombinant Faktör VIIa veya DDAVP kullanılabilir. Fakat epsilon aminokaproik asitin veya desmopresinin elektif ortopedik cerrahide kan kaybını azalttığını gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (36).

### 3.6. Beyin Cerrahisi

Beyin cerrahisi operasyonlarında hemostaz ile ilgili sorunların başında, masif transfüzyona bağlı gelişen dilüsyonel koagülopati ve yaygın DIK gelir. Çocuklarda vasküler malformasyon veya vasküler tümör cerrahisi, epidural veya subdural travmaya bağlı hematoma, masif kan kaybına neden olabilir. Kafa travmalı hastalar özellikle DIC gelişimine adaydır. Nöral doku hasarı (cerrahi veya diğer travmalara bağlı gelişen) tromboplastin salınımına ve ardından FVIIa'nın aktivasyonuna neden olur. Masif transfüzyon beklenen hastalarda, invaziv monitörizasyon (arteriyel ve santral venöz kateter kanülasyonu) uygulanmalı, geniş periferik damar yolları açılmalı ve transfüze edilecek sıvılar (kan ve serum) ısıtılmalıdır (1).

### 3.7. Yanıklar

Yanık hastalarında çeşitli koagülasyon sorunları görülebilir. Bunlar yanığın derecesine ve yüzdesine, sepsisin varlığına, yapılan rekonstrüktif işlem sırasındaki kanama miktarına bağlı olarak değişebilir. Erken dönemde, geniş ve derin doku doku kaybı olan yanıklarda, tüketim koagülopatisi ve mikroanjyopatik hemolitik süreçler gelişir. Bu nedenle anemi, trombositopeni ve koagülopati yaygındır. Yanık sonrası ilk 3-5 günde antiinflamatuar yanıt oluşur, fibrinojen, trombosit ve pıhtılaşma faktörleri artar. Ancak çocuklarda yanık sonrası trombotik olaylar nadirdir. Sepsis gelişimiyle, trombositlerde ani bir düşüş olur (37). Ayrıca zarar görmüş cilt nedeniyle yanık hastalarında vücut sıcaklığı korunamaz ve hipotermi gelişir. Hipotermi trombosit fonksiyonlarında bozulmaya dolayısıyla kanamaya neden olur. Yanık yaralarının eksizyonu da hızlı ve çok miktarda kan kaybına neden olur. Laboratuvar tetkikleri için (hemogram, PTZ ve aPTZ) alınan kanlarda bu tabloyu ağırlaştırabilir. Genel olarak trombosit sayısının  $50.000/mm^3$  üzerinde tutulması yeterlidir. Hızlı ve fazla miktarda kanama olduğunda, transfüzyon ve sıvı

tedavisi için santral kateter yetersiz hale geleceğinden mümkünse geniş venöz damar yolları da açılmalıdır (1).

### **3.8. Karaciğer Nakli**

Pediyatrik karaciğer nakline aday hastalar, kronik hastalık, beslenme yetersizliği ve gizli kan kayıpları nedeniyle genellikle anemik olup; hipersplenizm ve azalmış koagülasyon faktörleri nedeniyle de koagülasyon bozukluklarına sahiptirler. Vitamin K'ya bağlı faktörler (Faktör II, VII, IX, X), malabsorbsiyona bağlı PTZ ve aPTZ sürelerinde uzamaya neden olur. Trombositopeni ise, portal hipertansiyona sekonder gelişen splenik sekestrasyona, DIK'e veya artmış plazma volümü sonrası ortaya çıkan dilüsyona bağlı gelişir. Preoperatif koagülasyon testleri ile intraoperatif kan kaybı miktarı arasında ilişki saptanamamıştır (40). Bu nedenle intraoperatif dönemde transfüzyon, tromboelastogram kılavuzluğunda yapılmalıdır.

Pediyatrik hastalar, erişkinlere göre masif transfüzyon açısından daha yüksek riske sahiptirler. İnfantlar, abdominal cerrahi geçirenler ve split kadavra organın kullanıldığı hastalar daha fazla transfüzyona ihtiyaç duyarlar (41). Hipotermi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hiperkalemi gibi masif transfüzyon komplikasyonlarına dikkat edilmelidir. Sitratın anhepatik fazda metabolize edilememesi nedeniyle transfüzyon sonrası hipokalsemi gelişimi önemli bir sorundur. Masif transfüzyon bekleniyorsa, kalsiyum klorür infüzyonu hemodinamik instabiliteyi düzeltmek amacıyla uygulanabilir.

### **4. Allojenik Kan Kullanımının Azaltılması**

Allojenik kan kullanımını azaltmayı amaçlayan birden fazla yöntem vardır. Bunlar preoperatif otolog kan bağıışı (preoperatif otolog donasyon=POD), akut normovolemik hemodilüsyon (ANH), eritropoetin tedavisi ve cell saver (hücre koruma) yöntemleridir. Otolog kan bağıışında,



hastanın kanı operasyondan bir hafta veya daha uzun süre önce alınarak ürünlerine ayrıştırılır ve operasyon gününde kullanılır (27). Bu yöntem ile allojenik kan transfüzyonu gereksinimi, bulaşıcı enfeksiyon ve kross match uyumsuzluk insidansı azalır. Preoperatif otolog kan bağıışı özellikle ortopedik, abdominal ve kalp cerrahinde kullanım alanı bulmuştur (42).

Allojenik kan kullanımını azaltmaya yönelik tedavilerden bir diğeri, akut normovolemik hemodilüsyondur (ANH). Bu yöntemde cerrahi başlangıcında özel torbaya (sitratlı kan torbası) alınan kanın yerine 3:1 oranında kristalloid veya 1:1 oranında kolloid verilir. Özellikle küçük çocuklarda düşük volüm kapasiteleri nedeniyle, değiştirilecek volümün dikkatli hesaplanması gereklidir. Omurga cerrahisinde ANH kullanımının allojenik kan ihtiyacını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (43).

Preoperatif eritropoetin uygulaması da hemoglobin düzeylerini artırmak ve intraoperatif veya postoperatif transfüzyon ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılan yöntemlerden biridir. Pedyatrik açık kalp cerrahisinde, operasyondan 2 hafta önce eritropoetin ile POD uygulamasının allojenik kan kullanımını azalttığı saptanmıştır (27, 44).

İntraoperatif cell saver (hücre kurtarma) uygulamalarında ise, cerrahi sırasındaki kan kayıpları toplanır, yıkanır ve hemokonsantre edilerek tekrar hastaya verilir. Verilen kanda eritrosit kalitesi normal iken (ortalama hemotokrit %50), trombositlerin fonksiyonu azalmıştır. Cerrahi alanın kontamine olması bu yöntemin en belirgin kontrendikasyonudur. En sık karaciğ er transplantasyonunda ve skolyoz cerrahisinde kullanılmaktadır. Maliyetli olması nedeniyle 30 kg ve üzerinde olan hastalarda kullanımı daha çok tercih edilmektedir (1).

## Kaynaklar

1. Barcelona SL, Thompson AA, Coté CJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part II: transfusion therapy, special considerations, and reduction of allogenic blood transfusions. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 814-30.
2. Barcelona SL, Thompson AA, Coté CJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part I: hematologic and physiologic differences from adults; metabolic and infectious risks. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 716-26.
3. Gibson B. Neonatal haemostasis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 503-6
4. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PH, et al. Guidelines on Transfusion for Fetuses, Neonates and Older Children. *Br J Haematol* 2016;175:784-828.
5. Whyte RK, Jefferies AL, and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health*. 2014; 19: 213-7.
6. Hawtrey R. Transfusion principles in children. *Anesth Intensive Care*. 2009; 10: 71-5
7. Gross JB. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*. 1983; 58: 277-80.
8. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, et al. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost* 1990; 63: 27-30.
9. Muntean W. Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Res* 2002; 107: S29-32.
10. Derek Norfolk. Effective transfusion in paediatric practice. In *Handbook for Transfusion Medicine*. 5th edition, United Kingdom Blood Services, 2013; pp117-126.
11. Mehmet Yalaz. Yenidoğan Döneminde In: Mahmut Töbü, Sezgin Ulukaya (ed). *Transfüzyon (Aydın Kitabı 107)*. İzmir; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, 2009; p85-91.
12. Cote´ CJ, Liu LM, Szyfelbein SK, et al. Changes in serial platelet counts following massive blood transfusion in pediatric patients. *Anesthesiology* 1985; 62: 197-201.
13. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 899-909.

14. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, et al. Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of haemorrhage associated with massive trauma. *Can J Anaesth* 2002; 49: 15-20.
15. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, et al. Recombinant activated factor VII for adjunctive haemorrhage control in trauma. *J Trauma* 2001; 51: 431-9.
16. Hunault M, Bauer KA. Recombinant factor VIIa for the treatment of congenital factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 401-5.
17. d'Oiron R, Menart C, Trzeciak MC, et al. Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures. *Thromb Haemost* 2000; 83: 644-7.
18. Bharadwaj A, Khandelwal M, Bhargava SK. Perioperative neonatal and paediatric blood transfusion. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 652-7.
19. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: An update. *Blood Transfus.* 2010; 8: 149-54.
20. Floss AM, Strauss RG, Goeken N, et al. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion* 1986; 26: 419-22.
21. Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, et al. Hypertonic saline dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg* 1989; 157: 528-33.
22. Petaja J, Lundstrom U, Leijala M, et al. Bleeding and use of blood products after heart operations in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:524-9.
23. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, et al. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 541-6.
24. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH, et al. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 1997; 85: 1196-202.
25. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, et al. Efficacy of a criterion-driven transfusion protocol in patients having pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 953-8.

26. von Segesser LK, Tozzi P, Mallbiabrrena I, et al. Miniaturization in cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003; 18: 219-24.
27. Şahutoğlu C, Karaca N, Kocabaş S ve ark. Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Pediyatrik Hastada Preoperatif Ototolog Donasyon. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2015; 22: 38-40.
28. Derzon JH, Clarke N, Alford A, et al. Reducing red blood cell transfusion in orthopedic and cardiac surgeries with Antifibrinolytics: A laboratory medicine best practice systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2019; 71: 1-13.
29. D'Errico CC, Shayevitz JR, Martindale SJ, et al. The efficacy and cost of aprotinin in children undergoing reoperative open heart surgery. *Anesth Analg.* 1996; 83: 1193-9.
30. Nuttall GA, Gutierrez MC, Dewey JD, et al. A preliminary study of new tranexamic acid dosing schedule for cardiac surgery. *J Cardio Vasc Anesth.* 2008; 22: 230-5.
31. Chauhan S, Das SN, Bisoi A, et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 18: 141-3.
32. Ririe DG, James RL, O'Brien JJ, et al. The pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing surgical repair of congenital heart defects. *Anesth Analg.* 2002; 94: 44-9.
33. Wei JL, Beatty CW, Gustafson RO. Evaluation of posttonsillectomy hemorrhage and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:229-35.
34. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW, et al. Preoperative ketorolac increases bleeding after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth.* 1996;43: 560-3.
35. Derkey CS, Werner E, Plotnick E. Management of children with von Willebrand disease undergoing adenotonsillectomy. *Am J Otolaryngol* 1996; 17: 172-7.
36. Kovesi T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox Sang* 2003; 84: 2-10.
37. Cullen JJ, Murray DJ, Kealey GP. Changes in coagulation factors in patients with burns during acute blood loss. *J Burn Care Rehabil* 1989; 10: 517-22.
38. Montini G, Zacchello G, Baraldi E, et al. Benefits and risks of anemia correction with recombinant human erythropoietin in children maintained by hemodialysis. *J Pediatr* 1990;117: 556-60.

39. Chavers BM, Sullivan EK, Tejani A, et al. Pre-transplant blood transfusion and renal allograft outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant*. 1997; 1: 22-8.
40. Carlier M, Van Obbergh LJ, Veyckemans F, et al. Hemostasis in children undergoing liver transplantation. *Semin Thromb Hemost*. 1993; 19: 218-22.
41. Eckhoff DE, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. 100 consecutive liver transplants in infants and children: an 8-year experience. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1135-9.
42. Mayer MN, de Montalembert M, Audat F, et al. Autologous blood donation for elective surgery in children weighing 8–25 kg. *Vox Sang* 1996; 70: 224-8.
43. Copley LA, Richards BS, Safavi FZ, et al. Hemodilution as a method to reduce transfusion requirements in adolescent spine fusion surgery. *Spine* 1999; 24: 219-22.
44. Horiba K, Itou Y, Terada H, et al. Experience of predeposit autologous blood transfusion and medication of recombinant human erythropoietin in pediatric open heart surgery. *Kyobu Geka* 1991; 44: 1146-50.



## **EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER**

<b><u>S.NO</u></b>	<b><u>YIL</u></b>	<b><u>KİTABIN ADI</u></b>
109.	2010	<b>İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi</b> Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	<b>Grip (Influenza)</b> Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	<b>Her Şeye Rağmen Etik</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	<b>İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar</b> Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	<b>Geriatride 5D'ler</b> Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	<b>Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar</b> Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	<b>Menopoz</b> Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	<b>Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım</b> Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHI
117.	2012	<b>Lokal Anestezikler</b> Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	<b>Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi</b> Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	<b>Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler</b> Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	<b>Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi</b> Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	<b>Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat</b> Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	<b>Ötanazi</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	<b>Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi</b> Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	<b>Sağlıkta Şiddet Sorunu</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	<b>Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı</b> Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	<b>Kanser Metabolizması</b> Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN
127.	2015	<b>Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN

128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**  
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**  
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**  
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**  
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**  
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**  
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**  
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**  
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**  
Editör: Prof.Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**  
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**  
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz ve Komplikasyon Yönetimi**  
Editör: Uzm. Dr. Ferit ÇELİK
140. 2020 **Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım**  
Editör: Uzm. Dr. Aslı KILAVUZ

Ayın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu**

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : egedergisi35@gmail.com





## Perioperatif Kan Transfüzyonu

Kan akıtma, kan içme ya da kan verme gibi yöntemler tarih boyunca çeşitli hastalıkların tedavisi için kullanılmış ve yaklaşık 2000 yılı aşkın bir süre hastaların tıbbi bakımlarının temelini oluşturmuştur. Ancak günümüzde "Transfüzyon Tıbbı" nın gelişmesiyle hasta kan yönetimi ile ilgili oldukça büyük adımlar atılmış ve çok sayıda çok sayıda kılavuz yayınlanmaya başlamıştır. Bu kitapta, kılavuzların ışığında cerrahi uygulanan hastalardaki kan yönetimi, operasyon öncesi, operasyon sırasında ve operasyon sonrası dönem olmak üzere üç aşamada sistematik olarak incelenmiştir. Transfüzyon tarihi boyunca yaşanan değişimler ve buna bağlı olarak cerrahi uygulanan hastalarda değişen transfüzyon stratejileri detaylı şekilde anlatılmıştır.



e-ISBN: 978-605-338-304-8

9 786053 383048