



# Hasta ve Hekim İçin Güvenli Kan Transfüzyonu

# Eğitim Seminerleri 2022

Eğitim Dizisi:3



## **TÜRKİYE KAN MERKEZLERİ VE TRANSFÜZYON DERNEĞİ**

Koşuyolu Mah. Salih Omurtak Sok. No:18  
34718 Kadıköy - İstanbul  
T: +90 216 414 44 17  
F: +90 216 414 44 19  
E: [kmttd@kmttd.org.tr](mailto:kmttd@kmttd.org.tr)  
[www.kmttd.org.tr](http://www.kmttd.org.tr)



## **TÜRK KAN VAKFI**

Koşuyolu Mah. Salih Omurtak Sok. No:18/1  
34718 Kadıköy - İstanbul  
T: +90 216 330 72 72  
F: +90 216 336 41 43  
E: [kan@kan.org.tr](mailto:kan@kan.org.tr)  
[www.kan.org.tr](http://www.kan.org.tr)

## **GRAFİK - BASKI**

**MAVİ KARE REKLAMCILIK**  
T: +90 212 274 74 10  
E: [mavi@mavikarereklam.com](mailto:mavi@mavikarereklam.com)  
[www.mavikarereklam.com](http://www.mavikarereklam.com)

Bu kitapta yayımlanan yazılı dokümanların bir kısmının ya da tamamının herhangi bir ortamda yeniden yayımlanması için Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği Yönetim Kurulu ve/veya Türk Kan Vakfı Yönetim Kurulu'nun yazılı izinlerinin bulunması şarttır.

## **EDİTÖRLER**

Prof. Dr. Mahmut BAYIK  
Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN  
Uzm. Dr. Nil Banu PELİT  
Doç. Dr. Fatma Burcu BELEN APAK

## **HAZIRLAYANLAR**

Prof. Dr. Mahmut BAYIK  
Doç. Dr. Fatma Burcu BELEN APAK  
Doç. Dr. Rukiye BERKEM  
Dr. Öğr. Üyesi Hülya BİLGİN  
Uzm. Dr. İlhan BİRİNCİ  
Uzm. Dr. Himmet DURGUT  
Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ  
Doç. Dr. Yasemin HEPER  
Dr. L. Tufan KUMAŞ  
Uzm. Dr. Reha MASATLI  
Prof. Dr. Gülsüm ÖZET  
Uzm. Dr. Nil Banu PELİT  
Dr. Nusret Nuri SOLAZ  
Prof. Dr. Meral SÖNMEZOĞLU  
Prof. Dr. Okan TÖRE  
Uzm. Dr. Ramazan ULUHAN  
Doç. Dr. Berrin UZUN  
Uzm. Bio. Mehmet YAY

# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

TRANSFÜZYON UYGULAMALARINDA MEVZUAT VE YÜKÜMLÜLÜKLER.....	6
---	---

## BÖLÜM 2

KAN BİLEŞENLERİNİN ÖZELLİKLERİ, TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI VE KOMPLİKASYONLAR.....	12
--	----

## BÖLÜM 3

TRANSFÜZYON PRATİĞİ, ÖZEL DURUMLAR, HEMOVİJİLAN.....	50
--	----

## BÖLÜM 4

ACİL VE MASİF TRANSFÜZYON.....	64
--------------------------------	----

## BÖLÜM 5

HASTA KANI YÖNETİMİ.....	83
--------------------------	----

## **BÖLÜM 1**

### **TRANSFÜZYON UYGULAMALARINDA MEVZUAT VE YÜKÜMLÜLÜKLER**

## TRANSFÜZYON UYGULAMALARINDA MEVZUAT VE YÜKÜMLÜLÜKLER

Bir ülkede; transfüzyon ihtiyacı olan hastalar için, kan ve kan bileşenlerinin yeterli düzeyde ve güvenli biçimde temin edilmesi önemli ve öncelikli bir sağlık hizmetidir. Sağlık hizmetlerini düzenleyen ulusal otorite bunu sağlamakla yükümlüdür. Ülkemizde bu kapsamdaki tüm hizmetlerin planlanması, yürütülmesi ve denetlenmesinden Sağlık Bakanlığı yetkili ve sorumludur.

Ulusal kan stoklarının güvenli, yeterli ve kaliteli olmasını ve ihtiyacı olan tüm hastaların kan transfüzyon tedavisine ulaşabilmesini sağlamak hükümetlerin sağlık alanındaki öncelikli görevleridir.

Küreselleşen dünyada kan güvenliği, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) de öncelikleri arasındadır. DSÖ güvenli kana ulaşmadaki stratejiyi; iyi organize edilmiş, işbirliği ve iletişimin sağlandığı ulusal kan hizmet birimlerinin oluşturulması; tüm alanlarda kalite sisteminin kurulması; güvenli kan bağışçılarının kazanılması ve toplanan kanın işlenmesi ve test edilmesinde uygun ve etkin yöntemlerin kullanılması şeklinde tarif etmektedir.

Tarif edilen stratejiye ulaşmadaki anahtar noktalar DSÖ tarafından ulusal kan politikasının hazırlanması, güvenlik, etkinlik, kalite, ulaşılabilirlik ve rasyonel kullanım başlıkları altında ele alınmıştır:

### **Politika**

- Her ülke mevcut durum analizine göre bir stratejik plan yazmalıdır.

- Ulusal kan politikasını belirlemeli; uygulamaya koymalı ve mevzuat eksiklerini tamamlamalıdır. Standartlar ve referanslar belirlenmeli; ulusal rehberler hazırlanmalıdır.

- Yeterli bina ve donanımına sahip, yeterli bütçesi olan hizmet birimlerinden oluşan; merkezi, işbirliği ve iletişimin sağlandığı bir sistem kurulmalıdır.

### **Güvenlik ve Etkinlik**

- Uygun, yeterli ve etkin seçim kriterleri kullanılarak güvenli kan bağışçılarının kazanımı sağlanmalıdır. Kan, gönüllü ve karşılıksız bağış yolu ile toplanmalıdır.

- Tüm bağışlar uygun mikrobiyolojik tarama yöntemleri ile test edi-

lerek transfüzyonla bulaşan hastalıklar önlenmelidir.

- Kan ve kan bileşenlerinin toplanması, hazırlanması, test edilmesi, saklanması ve dağıtılmasında kalite ve güvenlik sağlanmalıdır.

### **Ulaşılabilirlik**

- Kan transfüzyonu, sağlık hizmetinin önemli bir parçasıdır; tüm nüfusun güvenli kana ulaşması sağlanmalıdır. Güvenli kan tüm zamanlarda ulaşılabilir olmalıdır.

- Güvenli kan uygun fiyatta olmalıdır.

- Kanın rasyonel kullanımı konusu tartışılmalı; kanıta dayalı kullanım için rehberler hazırlanmalı ve uygulamaya alınmalıdır.

- İyi çalışan hastane transfüzyon komiteleri ile klinisyen ve kan merkezinin iyi iletişimi sağlanmalıdır. Hemovijlans sistemi geliştirilmeli ve uygulanmalıdır.

## **YASAL DÜZENLEMELER**

Ülkemizde “Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı” bir uzmanlık alanı değildir. Uzmanlık alanı olmamasına rağmen sahip olduğu tüm yasal altyapısı nedeniyle mevzuatı tam olduğu bilinen tek sağlık alanıdır. Ulusal sağlık otoritesi olan Sağlık Bakanlığımız bu alanla ilgili tüm yasa, yönetmelik, genelge ve standartları içeren rehberleri hazırlamış ve uygulamaya sokmuş olup; Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği, Türk Kızılay ile birlikte bu çalışmaların yürütülmesinde aktif rol almıştır. Ülkemizde kan bankacılığı hizmetlerinin düzenlenmesi ve örgütlenmesi 11.04.2007’ye kadar 1983 yılında yayınlanan 2857 sayılı “Kan ve Kan Ürünleri Kanunu ve Yönetmeliği”ne göre yürütülmekteydi. Tüm ülkelerde kan ve kan bileşenlerinin hazırlanması, dağıtım, kullanım ve kalite güvencesi ile ilgili çağdaş ilkeler ile Avrupa Konseyi’nin 2002/98/EC sayılı ana direktifi ve 2004/33/EC, 2005/61/EC ve 2005/62/EC sayılı yan direktifleri ve bunların çevirisinin Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği üyelerince hazır hale getirilmesi yeni kanunun hazırlanmasında büyük etken olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda ülkemizdeki 2857 sayılı kanun yenilenecek 2 Mayıs 2007 tarih ve 26515 sayılı resmi gazetede 5624 sayı ile “Kan ve Kan Ürünleri Kanunu” Avrupa Birliği normlarında yayımlanmış 4 Aralık 2008’de 27074 sayılı resmi gazetede “Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği” yayımlanarak



esasen yürürlüğe girmiştir. Ulusal kan ve Kan Ürünleri Rehberi, 5624 sayılı Kanun ve “Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği” ve Avrupa Komisyonunun 2002/98/EC sayılı ana direktifi ve 2004/33/EC,2005/61/EC ve 2005/62/EC sayılı yan direktiflerine uygun olarak hazırlanmış, ilk kez Temmuz 2009’da yayınlanmış, 2011’de güncellemesi yapılmıştır. 2016 ve 2020’de güncellemeler sürdürülmüştür. 2022 güncellemesi üzerinde çalışılmaktadır. Bu rehberin kan hizmet birimlerinde esas alınması ve kullanılması zorunludur. 5624 sayılı Kanun ve Kan Ürünleri Kanunu’na göre kan hizmet birimleri bölge kan merkezleri, kan bağış merkezleri, transfüzyon merkezleri ve plazma ürünleri üretim tesisleri olarak belirlenmiş ve kimler tarafından kurulabileceği belirtilmiştir. Günümüz itibari ile bölge kan merkezleri işletilmesi Türk Kızılay’ına ait olmakla beraber 20.11.2009 tarih ve 27412 sayı ile bakanlığın hizmet planlaması ve bölgelendirmeyi dikkate alarak “gerekli gördüğü yerlerde bölge kan merkezi ruhsatı süreli olarak verebilir” ibaresi eklenmiştir. Sağlık Bakanlığı’na bağlı bazı devlet hastaneleri ile yine bazı üniversite hastanelerine süreli olarak bölge kan merkezi ruhsatı verilmiştir. Bunların işleyişi tam olarak mevzuatta yer alan bölge kan merkezi tanımına uygun olmamış, geçiş süresi için ruhsat verilerek her yıl Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan değerlendirmelerle sadece kendi hastanelerine hizmet ile sınırlı kalmışlardır. Süreli bölge kan merkezlerinin sayıları azalmaktadır.

## **TRANSFÜZYON TIBBINDA SORUMLULUK**

Hukuktaki anlamı ile sorumluluk ‘bir kimsenin belli olaylar üzerine kendi aleyhine doğacak hukuksal sonuçlara katlanmak yükümlülüğüdür’ Hukuk kurallarına aykırı tutum ve davranışlar, doğal olarak bir sorumluluk ortaya çıkarır.

Transfüzyon tıbbi uygulamalarında uyulması gereken mevzuat başlıca: Kan Kanunu, Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği, Kan ve Kan Ürünleri Rehberi, Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği, 26.09.2004 gün, 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu, 04.12.2004 gün, 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu, 13.12.2004 gün, 5275 sayılı Ceza ve Güvenlik Tedbirlerinin İnfazı Hakkında Kanun, Kabahatler Kanunu, 657 sayılı Devlet Memurları Kanunu, 2547 sayılı Yükseköğretim

Kanunu, Türk Tabipleri Birliği 31.01.1953 tarih, 6023 sayılı Kanun, Borçlar Kanunu, Ticaret Kanunu, 663 Sayılı KHK'dir.

Herhangi bir tıbbi uygulamada hekimin hukuki yükümlülüğü konu-  
sunda sorulacak sorular standart tıbbi beceri uygulanabilmiş mi? İddia  
edilen ihmal konusu, bu standartlara giriyor mu? Uygulama sonunda  
bir zarar oluşmuş mu? Yaralanma ile ihmal konusu arasında nedensellik  
bağı var mıdır?

Kan transfüzyonu, her hekimin tedavinin herhangi bir aşamasında  
yükümlülük altına gireceği bir uygulamadır. Hekim kan transfüzyon  
kararı verebilir, uygulayabilir, oluşan yan etkiyi takip edebilir, tedavi  
edebilir, kan bileşeni hazırlamada görev alabilir ve kan bileşeni için  
bağışçı seçiminde görev alabilir. Her alanda da tıbbi ve hukuki sorum-  
luluğu doğrudan vardır.

Kan bileşeni transfüzyonu ülkemizde kanun, yönetmelik, rehberler  
ile düzenlenmiştir. Bağışçıdan alıcıya kadarki aşamalarda standartlar  
bellidir. Mevzuatı bilmemek bir mazeret sayılmadığından bu alandaki  
herkes belirlenen mevzuata uygun hareket etmekle yükümlüdür. Eği-  
timler ile herkes kendini geliştirmeli, azami dikkat ve özeni göstermeli-  
dir. Kan transfüzyonu tamamen bir ekip içi olup ekibin içinde güven ve  
profesyonel iş yaklaşımı çok önemlidir. Güvenli kan transfüzyonu için  
eğitim, standartlara ve mevzuata uyum şarttır.

Kan transfüzyonu ile ilgili hastaya zarar verilen herhangi bir durum  
için hukuki şikayet ve dava olduğunda, ilk olarak tıbbi uygulamanın  
hukuka uygunluğuna (sağlık personeli diploma, eğitim, aydınlatılmış  
onam, endikasyon ve standartlara uyum) bakılacağından transfüzyonun  
her aşamasının hekim gözetimi ve yükümlülüğünde olduğu unutulma-  
malıdır.

Kan transfüzyonu ile ilgili hukuki davalar artarken, karar aşamasın-  
da rehberler ve mevzuat esas alınmaktadır. Kayıt yükümlülüğü yk ola-  
rak görülse de koruyucudur. Gereksiz transfüzyondan kaçınmak esas  
olmalıdır.

En iyi transfüzyon, yapılmayan transfüzyon olarak bildirilse de  
transfüzyon; doğru hastaya, doğru zamanda, doğru bileşen kullanılarak  
yapıldığında hayat kurtarıcıdır. Asıl olan dikkat ve zen yükümlüğü ile  
herkesin görevini yerine getirerek hedeflenen güvenli kan transfzyo-  
nunu gerçekleştirmesidir. İdare de kendi yükümlülüğünü yerine geti-

rerek gerekli düzenlemelerle hem hastaları, hem de hekimleri koruyacaktır.

### **Kaynaklar:**

1. H.Hakeri, Tıp Hukuku, 3. baskı 2010, s.:205
2. Y.Gökhan Doğramacı, KMTD 2021 Kongre Kitabı s.:132
3. Kan ve Kan Ürünleri Kanunu, Resmi Gazete 2.5.2007, 26515 sayı, 5624 no
4. Mintz PD.Quality assesment and improvement of blood transfusion practices. In Mintz PD(ed).Transfusion therapy: clinical principles and practice 2005.'nd ed. Bethasda, Maryland: AABB Pres.s: 611-26

## **BÖLÜM 2**

### **KAN BİLEŞENLERİNİN ÖZELLİKLERİ, TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI VE KOMPLİKASYONLAR**

# **KAN BİLEŞENLERİNİN ÖZELLİKLERİ, TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI VE KOMPLİKASYONLAR**

## **KAN BİLEŞENLERİ - GENEL BİLGİLER**

5624 sayılı Kan ve Kan Ürünleri Kanunu kan ürünlerini, kandan elde edilen **kan bileşenleri ve plazma ürünleri** olarak tanımlamaktadır. Kan, bu ürünlerin elde edilebildiği bir hammaddedir. Yine aynı kanunda kan bileşenleri ve plazma ürünleri şöyle tanımlanmıştır:

**Kan bileşenleri:** Doğrudan, aferez veya diğer yöntemlerle tam kandan elde edilen eritrosit, granülosit ve trombosit süspansiyonları gibi hücresel kan bileşenleri ile plazma (taze donmuş plazma ve kriyopresipitat).

**Plazma ürünleri:** İnsan plazmasının işlenmesi suretiyle elde edilen tedavi maksatlı bütün ürünler (endüstriyel olarak plazma fraksinasyon tesislerinde üretilen gamma globulinler, albümin, pıhtılaşma faktörleri gibi, ticari olarak satılan preparatlar). Plazma ürünleri, kan bileşeni kapsamına girmediği ve kan bankacılığının dışında olduğu için burada değinilmeyecektir.

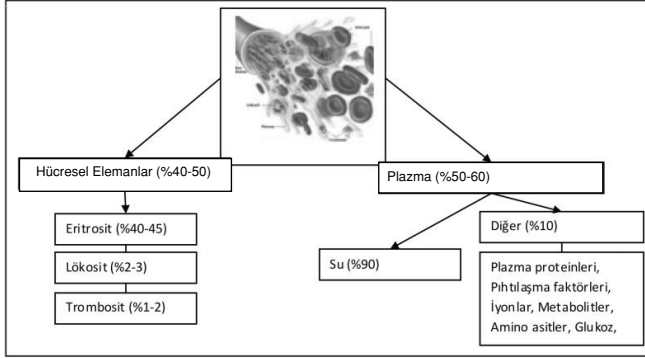
## **KANIN YAPISI**

Kan bileşenleri, tam kanın aferez ya da diğer yöntemler yardımıyla belirli bir hız, süre ve ısıda santrifüj edilmesiyle kan merkezlerinde hazırlanan kan ürünleridir.

Kan, kaynağı insan olan, benzersiz, hayat kurtarıcı, biyolojik bir maddedir. Ortalama bir kişide kilogram başına yaklaşık 70 mililitre (70ml/kg) vardır. Örneğin; 70 kilogramlık bir kişide yaklaşık 5 litre kan bulunabileceği kolayca hesaplanabilir. Kan hacminin yaklaşık %50-60'ı sıvı, geri kalan bölümü ise hücrelerden oluşur. Plazma adı verilen sıvı kısmın yaklaşık %90'ı sudur. Geri kalan %10'u iyonlar, glukoz, aminoasitler ve diğer metabolitler, hormonlar ve çeşitli proteinlerden oluşur. Serum, plazmanın pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojenin uzak-

laştırılmasından sonra geriye kalan kısmıdır. Kan hücreleri eritrositler (kırmızı kan hücreleri), lökositler (beyaz kan hücreleri) ve trombositler (kan pulcukları) olarak ayrılır (Şekil-1). Kanın bileşimini oluşturan elemanların büyük çoğunluğu terapötik amaçla kullanılmaktadır.

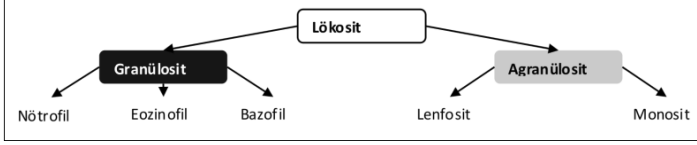
Şekil-1: Kanın bileşimi



Eritrositler, kanda en çok görülen hücrelerdir ve temel fonksiyonları gaz değişimidir. Oksijeni akciğerden dokulara taşır ve dokulardan da karbondioksiti dışarı atılacağı akciğere geri getirirler. Eritrositler çekirdeksiz hücreler olup sitoplazmalarının büyük bir kısmını oksijen taşınmasında rol oynayan, demir içerikli hemoglobin adı verilen molekül oluşturur. Ortalama 120 gün ömrü olan eritrositlerin her gün yaklaşık %1'i yenilenir. RNA içeren genç eritrositlere retikülosit adı verilir ve kandaki retikülosit sayısı (retikülosit değeri) eritrosit yapımının en iyi göstergesidir.

Bağışıklık sisteminin ana hücreleri olan lökositlerin başlıca işlev yeri dokulardır. Bu nedenle etki edecekleri dokulara ulaşmak için geçici olarak kanda bulunurlar. Kandaki normal lökosit sayısı  $4000 - 10.000 \text{ mm}^3$ 'dür. Lökositler kanda özgün granülleri olan granülositler ve granülleri olmayan agranülositler olmak üzere iki şekilde bulunur. Granülositler; nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller olmak üzere üçe ayrılır. Agranülositler ise lenfosit ve monositlerden oluşur (Şekil-2).

Şekil-2: Lökosit alt grupları



**Trombositler** hemostazda rol oynayan, damar endotelinde meydana gelen hasarlı alanlara yapışarak trombosit tıkaçları oluşturan hücrelerdir. Kanda, sayıları 150.000 - 350.000/ml arasında değişir. Yaşam süreleri 10 gündür ve bu sürenin sonunda dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar.

**Plazma**, kanın hücresel elemanları dışında kalan %50-60'lık sıvı bölümüdür. Kanın şekilli elemanlarını homojen bir süspansiyon hâlinde tutan plazmanın, %90'ı sudan, %10'u plazma proteinleri (gamma globulinler, fibrinojen, diğer pıhtılaşma faktörleri, albümin vs) iyonlar, metabolitler, amino asitler, glukoz, hormonlar gibi çeşitli yapılardan oluşur. Organizmaya gerekli olan glikoz, amino asit, hormon gibi maddelerin hedef dokulara, dokularda meydana gelen üre, ürik asit, kreatinin gibi atık maddelerin de boşaltım organlarına taşınmasına aracılık eder. İçerdiği pıhtılaşma proteinleri sayesinde, trombositler ile birlikte pıhtılaşma olayına katılır, kanın damar dışına çıkmasını önler. Ayrıca içerdiği kan grup antijenlerine spesifik antikorlar kan bankacılığı açısından önemlidir.

## **KAN BİLEŞENLERİNİN HAZIRLANMASI**

Günümüz modern kan bankacılığında prensip, hastaya gereksimi olan kan bileşenlerini vermektir. Amaç alıcıya yararlı olacak, güvenli ve etkili bileşeni sağlamaktır. Bu nedenle; kanın toplanması, test edilmesi, hazırlanması, saklanması ve taşınması ile ilgili tüm aşamalarda kullanılan yöntemler, çalışan personel, test malzemeleri, ekipman ve bileşenlerin içerikleri ile ilgili kalitenin sağlanması gözetilmeli ve uygulamalar standart hale getirilmelidir. Tüm işlemler, elde edilecek son ürünün etkili ve saf olmasını sağlamalı, kan içeriğinin canlılığı ve fonksiyonları korunmalı, mikrobiyal bulaş en aza indirilmeli, saklama

sırasında meydana gelebilecek kimyasal ve fiziksel değişikliklerin gecikmesi için önlemler alınmalıdır.

Kan bileşenlerinin hazırlanması, içerikleri, gereklilikleri, saklama ve taşıma koşulları iki ulusal rehberde (Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Standartlar Rehberi) ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Kan bileşenleri, **tam kandan** veya **aferez** cihazları ile elde edilmektedir.

## **ANTİKOAGÜLAN VE KORUYUCU SIVILAR**

Bağışçıdan alınan tam kandan bileşenlerin elde edilebilmesi ve bu bileşenlerin fonksiyonlarını koruyabilmeleri için kana antikoagülan ve besleyici sıvılar eklenmektedir. Bileşen fonksiyonlarının korunması için öncelikle kanın pıhtılaşmasının önlenmesi gerekir. Kanın pıhtılaşmaması torbaya konulan antikoagülan maddeyle, kan hücrelerinin metabolizmalarının devamlılığı ise koruyucu sıvılarla sağlanır. Bu nedenle aralarında bazı farklılıklar bulunsa da tüm antikoagülan ve koruyucu sıvılarda dekstroz/glukoz, adenin, fosfat kombinasyonları ve sitrat bulunur. Uygun antikoagülasyon için kan ile sitratlı sıvının belirli bir oranda karışması gereklidir.

**Ek solüsyonlar (Additive solution- AS)**, eritrosit ömrünü ve fonksiyonlarını uzatmak amacıyla, antikoagülanlı sıvıya ek olarak kullanılır. Bu sıvılarda NaCl, dekstroz, adenin, mannitol ve sodyum fosfat bulunur. Miktarları ek solüsyonun türüne göre değişiklik gösterebilir (AS-1, AS-3, AS-5 gibi). Sıvının toplam hacmi 100 ml'dir. Plazması ayrılmış eritrosit süspansiyonu, en geç 72 saat içinde AS'li torbaya aktarılmalıdır. Bu sistemin kullanılması ile ortalama %60 hematokrit değerli eritrosit süspansiyonu ve plazma elde edilmiş olur.

Kanın saklama süresini artırmak için değişik antikoagülan + koruyucu sıvı kombinasyonları denenmiştir. Türkiye'de en çok kullanılanı **CPDA-1** (Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenine)'dir. Buna ek olarak **ACD** (Acid-Citrate-Dextrose) ve **CPD** (Citrate-Phosphate-Dextrose) de kullanılmaktadır. Ayrıca CPD içeren torbalara alınan tam kanın eritrositlerinin **SAG-M** (Saline-sodyum klorür, Adenine, Glukoz, Mannitol) ilaveli ayrı bir torbaya alındığı bir sistem de vardır. Ülkemizde



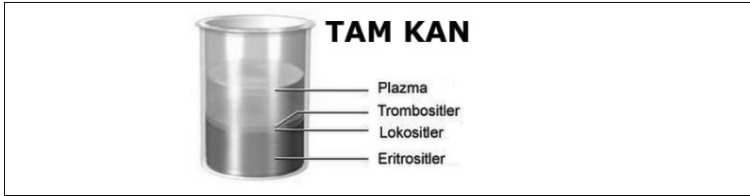
en yaygın kullanılan ek solüsyon, SAG-M'dir. Bunların dışında, ülkemizde pek kullanılmayan **Adsol**, **Nutricel**, **Optisol**, **MAP** ve **PAG-GSM** gibi ek solüsyonlar da bulunmaktadır. Bu solüsyonların içeriği SAG-M'inkine benzer maddelerin farklı miktarlarının karışımından meydana gelmektedir. Farklı olarak MAP'da mannitol bulunmaz. Ek sıvıların özelliklerine göre kanın saklama süresi değişir. Tam kan ve eritrosit süspansiyonlarının 2-6°C'de saklama süreleri:

- ACD ve CPD ile 21 gün,
- CPDA-1 ile 35 gün,
- SAG-M, Adsol, Nutricel, Optisol, MAP, PAGGSM ilavesi ile 42 gün.

### **TAM KANIN BİLEŞENLERİNE AYRILMASI**

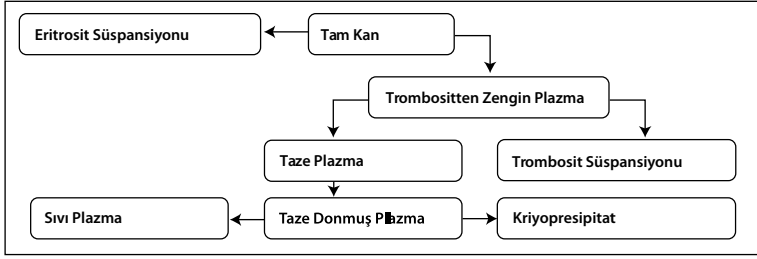
Torbalanan tam kandan bileşen ayrılması işlemi ısı kontrollü (soğutmalı) santrifüjlerle yapılır. Tam kan torbaları santrifüjde çevrildikten sonra bileşenler gözle görülür biçimde katmanlar oluşturur (Şekil-3).

Şekil-3: Santrifüjleme sonrası tam kan



Tam kandan kan bileşenleri santrifügasyon süreci veya süreçleri sonunda elde edilir (Şekil-4). Eritrosit, trombosit ve plazma farklı gravitelerde (özgül ağırlık) olduğundan santrifüj işleminde elde edilecek bileşene göre farklı hız ve süre ayarları kullanılır. Bir diğer ifade ile her bileşenin ayrılması için kullanılan santrifüj hızı ve süresi farklıdır. Kan bileşenlerine yönelik bazı özellikler aşağıda özetlenmektedir.

Şekil-4: Tam kan ve kan bileşenleri



**Tam Kan:** Bağışçıdan alındıktan sonra hiçbir işlem uygulanmadan 63 ml antikoagülan içinde saklanan 450 ( $\pm$  %10) ml kana tam kan denir. Yeni alındığında eritrosit, trombosit, lökosit, plazma proteinleri ve pıhtılaşma faktörlerini içerir. Hematokriti ortalama %36-37 kadardır ve bağışçı hematokritine bağlı olarak değişir. Tam kanın yaklaşık olarak 200 ml'si eritrosit, 250 ml'si plazmadan oluşur. +4°C'de 48 saat saklanan tam kanda trombositler tamamen fonksiyonlarını kaybederler. Modern tıbbın uygulandığı merkezlerde tam kan çok nadiren kullanılmakta, temel olarak diğer kan ürünlerinin elde edildiği kaynak materyal olarak kabul edilmektedir. Tanım olarak 24 saatten daha kısa süre beklemiş tam kana "taze tam kan" denilmektedir. Taze tam kan tüm özelliklerini ancak kısa bir süre koruyabildiğinden hemostaz bozukluklarında kullanımını uygun değildir.

**Eritrosit Süspansiyonu:** Eritrosit süspansiyonu, seçilen torba sistemi ile antikoagülan-koruyucu ve ek solüsyonlara göre kabaca plazmasının 3/4'ü veya tümü alınmış kandır. Antikoagülan ve koruyucu sıvı içine alınan tam kandan hazırlanır ve orjinalindeki eritrositlerin tümünü içerir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 ml eritrosit içerir. Hematokriti %65-75 civarındadır. Özel bir işlem uygulanmadıysa, lökositlerin büyük bir kısmını ve kullanılan santrifüjasyon yöntemine bağlı olarak değişen miktarda trombositleri içerir.

**Ek Solüsyonlu Eritrosit Süspansiyonları:** Tam kanın santrifüjasyonundan sonra plazmanın ayrılması ve eritrositlere uygun, besleyici bir ek solüsyonun ilavesiyle hazırlanır. Bu bileşenin hematokriti, ek

solüsyonun özelliğine, santrifügasyon yöntemine ve kalan plazmanın miktarına bağlıdır. Ancak hematokrit %70'i geçmemelidir. Ünite orijinalindeki eritrositlerin tümünü içerir. Temel antikoagülan solüsyon CPD olmalıdır. Ek solüsyonlar genellikle suda çözünmüş sodyum klorür, adenin, glukoz ve mannitol içerir. En sık kullanılan ek solüsyon SAG-M solüsyonudur.

**Buffy Coat Uzaklaştırılmış Eritrosit Süspansiyonu:** Eritrositlerden buffy coat tabakasının (tam kanın santrifügasyonu sonrası, eritrosit tabakası ile plazma arasında kalan lökosit ve trombosit zengin ince tabaka) ve plazmanın büyük kısmının ayrılması ile hazırlanır. Santrifügasyondan sonra plazma ve 20-60 ml buffy coat katmanı eritrositlerden ayrılır. Ünitedeki lökosit içeriği  $1,2 \times 10^9$ 'dan, ortalama trombosit içeriği  $20 \times 10^9$ 'dan azdır.

**Lökositi Azaltılmış Eritrosit Süspansiyonu:** Eritrositlerden, lökositlerin büyük bir kısmının uzaklaştırılması ile elde edilen bileşendir. Lökosit sayısının üniteye  $1 \times 10^6$ 'dan az olması şarttır. Bu ürün, buffy coat azaltılması ve filtrasyon gibi çeşitli teknikler kullanılarak elde edilir. En iyi sonuçlar, her iki metodun kombinasyonu ile sağlanır.

**Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonu:** Yıkanmış eritrosit süspansiyonu "devamlı akım hücre yıkama cihazları" ile veya manuel olarak hazırlanabilir. Manuel yıkama işleminde transfer torbalar kullanılır. Eritrosit süspansiyonu, soğutmalı santrifüjde veya özel cihazlarda serum fizyolojikle 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilir. Bu uygulama ile trombosit ve plazma proteinlerinin önemli bir kısmı, lökositlerin de %70-80'i temizlenir.

**Trombosit Süspansiyonu:** Trombosit süspansiyonu *tam kan* veya *aferez* yöntemiyle elde edilebilir. Tam kandan hazırlanan trombosit süspansiyonu (random bağışçtı trombosit süspansiyonu) iki farklı yöntemle hazırlanabilir. Hazırlama yöntemine bağlı olarak bir üniteye trombosit, lökosit ve eritrosit içeriği değişiklik gösterebilir.

**a. Trombositten Zengin Plazma'dan Trombosit Süspansiyonu:** Tam kan santrifügasyonla trombosit zengin plazma ve eritrositlere ayrılır. Trombositten zengin plazma, yüksek devirde ve uygun ısıda

yeniden santrifüj edilir. İçerisinde 50-70 ml plazma kalacak şekilde yeniden ayrılarak trombosit kümesinin plazmada süspansiyon olması sağlanır. Bu şekilde hazırlanan trombosit süspansiyonu ortalama  $0.55 \times 10^{11}$  trombosit içerir.

**b. Buffy Coat'tan Trombosit Süspansiyonu:** Daha çok alt-üst (top&bottom) bağlantılı torbalar kullanılarak eritrosit ve plazmanın uzaklaştırılmasıyla elde edilen buffy coat, 50-70 ml plazma eklenerek 30 dakika kadar bekletilir. Trombositler buffy coat üstünde çökecek şekilde düşük devirde santrifüje edilir. Optik ekstraktörle plazma ve trombosit tabakası buffy coattan ayrılır.

**Havuz Trombosit Süspansiyonu:** Tek ünite trombosit süspansiyonu 4-8'li olarak steril şartlarda bir araya getirilir ve havuz trombosit süspansiyonu elde edilir. Bu miktar, bir terapötik doza karşılık gelir.

**Taze Donmuş Plazma:** Plazma, kendine bağlı transfer torbaları olan kan torbasına alınmış tam kandan, tercihen ilk 6 saat, buzdolabında saklanırsa 18 saat içinde, yüksek hızda santrifügasyon ile ayrılır. Hazırlanan plazmada kalan kan hücrelerinin (rezidüel hücreler) miktarları: eritrosit için  $6 \times 10^9/L$ , lökosit için  $0,1 \times 10^9/L$  ve trombosit için  $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olması gerekmektedir. Plazma, labil pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonlarının yeterince korunabilmesi için belirli bir süre ve sıcaklıkta dondurulur. Dondurma işlemi, ürünün merkezindeki sıcaklığını bir saatte  $-30^\circ C$ 'nin altına düşürerek tamamen donmayı sağlayacak bir sistemle (plazma şok dondurucu) yapılmalıdır. Taze donmuş plazma içeriğinde bütün koagülasyon faktörleri, globülin ve albümin bulunur. Koagülasyon faktörlerinin zamanla aktiviteleri azalır. Bu üründe, erken dönemde dondurma yapıldığından özellikle koagülasyon faktörlerinin aktiviteleri korunmuştur. Sıcaklığı  $+20^\circ C$  ile  $+24^\circ C$  arasında tutabilecek şekilde valide edilmiş özel bir cihaz yardımıyla bağıştan hemen sonra hızla soğutulan ve 24 saate kadar bu sıcaklıkta tutulan tam kandan, trombositten zengin plazmadan veya aferez yöntemi ile ayrıştırılan plazmalardan da taze donmuş plazma elde edilebilir. "Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016'da belirtildiği gibi; kullanılmak üzere stoktan çıkarılan ürün bek-

letilmeden, valide edilmiş bir yöntemle, 37°C sıcaklıkta çözdürülür. Çözüldükten sonra plazma içeriği kontrol edilerek işlem sonunda gözle görülür çözülmemiş kriyopresipitat kalmadığından emin olunmalıdır. Plazma, çözülmeyi takiben hemen (+4°C de saklanmak kaydı ile en fazla 24 saat içerisinde) kullanılmalıdır. Çözdürülmüş plazma yeniden dondurulmaz.

**Kriyopresipitat:** Bir ünite TDP, 2-6°C'de yavaş olarak eritilir. Yüksek devirde santrifüjlenerek üst kısım (süpernatant) atılır. Kalan 10-15ml plazma ile birlikte torbaya yapışık, peltemsi kısma kriyopresipitat denir (son hacmi 30-40 ml). Hemen kullanılmayacak ise bekletmeden dondurularak saklanır. Saklama süresi TDP'nin üzerindeki son kullanma tarihine kadardır. Kullanılacağı zaman faktör kaybını önlemek için plazma çözücülerde 37°C'de çözülür ve en geç 6-8 saat içerisinde kullanılır. Tekrar dondurulmaz. İstenirse havuzlanarak kullanılabilir. Taze donmuş plazmadan hazırlanan bir ünite kriyopresipitat 80 ünite Faktör VIII, 200 mg Fibrinojen, orijinalinin ortalama %50'si oranında von Willebrand Faktör (vWF) ve yaklaşık %25'i kadar Faktör XIII içermelidir.

**Bölünmüş Ürün/Pediyatrik Ürün:** Özellikle prematüre ve yenidoğan hastalarda düşük hacimli bileşenler kullanılabilir. Bu amaçla üretilmiş transfer torbalara önceden hazırlanmış bileşenler aktararak bölünmüş ürünler oluşturulabilir. Bölme işlemi kapalı sistemde steril koşullarda gerçekleştirilir.

## **AFEREZ**

Aferez, Yunanca kökenli bir kelime olan Hemapheresis ile eş anlamlıdır ve ayırma-uzaklaştırma anlamına gelir. Kanın, hasta ya da bağışçıdan alınması, hücre ayırıcı otomatik cihaz yardımıyla bileşenlerine ayrılması ve ayrılan bileşen/bileşenlerin ayrı bir yerde toplanarak, kalanın hastaya ya da bağışçıya geri verilmesi işlemidir. İşlemin yapıldığı kişiye göre sınıflandırılır. Aferez işlemi kan bağışçılarındaki bileşen elde etmek için yapılıyorsa "**bağışçı aferezi**", hastalarda tedavi amacıyla yapılıyorsa "**terapötik aferez**" adını alır.

Bağışçı aferezi ile bağışçılardan kan bileşenlerini tek tek, yani tek tür bileşen şeklinde veya bunların kombinasyonları (multikomponent aferez) şeklinde elde etmek mümkündür. Terapötik aferezde ise durum biraz farklıdır. Bir hastada hastalığa neden olan veya hastalık sonucu oluşmuş yapıları içeren bileşenin uzaklaştırılması veya değiştirilmesi amaçlanır. Hastadan ayrıştırılan bileşenler atılır. Kan bileşeni olarak kullanılmaz.

Aferez yöntemi ile kan bileşeni/ bileşenleri doğrudan toplama sırasında elde edilir. Tam kandan bileşen elde edilmesinden farklı olarak, herhangi bir işleme gerek yoktur, bu işlemleri cihaz otomatik olarak yapmaktadır.

**Aferez Eritrosit Süspansiyonu:** Aferez cihazlar kullanılarak tek bir bağışçıdan eritrosit aferezi yöntemiyle elde edilen bileşendir. Hazırlama yöntemi ve kullanılan cihaza bağlı olarak, bu teknoloji ile hazırlanan eritrositlerin önceden öngörülebilir, tekrarlanabilir ve standardize olması mümkündür. Hazırlama yöntemi ve kullanılan cihaza bağlı olarak, trombosit, lökosit ve plazma içeriği değişebilir.

**Aferez Trombosit Süspansiyonu:** Aferez cihazları kullanılarak tek bir bağışçıdan trombosit aferezi yöntemiyle elde edilen bileşendir. En çok yapılan bağışçı aferez türüdür. Hazırlama yöntemine ve kullanılan cihaza bağlı olarak her bir işlemin trombosit verimi  $2-8 \times 10^{11}$  arasında değişecektir. Benzer olarak ürünün lökosit ve eritrosit kontaminasyonu, işlem ve kullanılan cihazın tipine göre değişebilir. Bir aferez işleminde ekstrakorponel kan volümü bağışçının total kan volümünün %15'ini geçmemelidir. İşlem, 1,5-2,5 saatte tamamlanmalıdır. Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu, içerdiği trombosit sayısı yönünden 6-8 random bağışçı trombosit süspansiyonuna karşılık gelir.

**Aferez Granülosit Süspansiyonu:** Bağışçı afereziyle elde edilen, plazmada süspanse edilmiş granülositten yoğun bir bileşendir. Amaç nötrofil elde etmektir. Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Kullanılmadan önce ışınlanması gerekir. Bekletilmesi gerekirse oda ısısında, çalkalanmadan en çok 24 saat bekletilebilir. Granülosit transfüzyonunun klinik etkinliği tartışmalıdır.

#### Aferez ürünlerinin avantajları:

- Rölatif olarak daha az lökosit içermesi,
- Daha az sayıda bağışçısı gerektiğinden transfüzyonla bulaşan enfeksiyon olasılığının azalması,
  - Havuzlama yapılmadığından bakteri kontaminasyonu riskinin nispeten düşük olması,
  - Yeterli miktarda konsantré ürün elde edilebilmesi (HLA uyumlu, CMV negatif trombosit gibi),
  - Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonlarının azaltılması ve/veya önlenmesi

#### Dezavantajları:

- Maliyeti
- Bağışçının ortalama 1-1,5 saat cihaza bağlı kalması gerektiğinden bağışçısı bulmakta güçlükler.

### **Kan Bileşenlerinde Bakteriyel Kontaminasyon Riski**

Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016, kan alma ve hazırlama süreçlerinde bakteriyel kontaminasyon oluşabileceğini ve bu nedenle tüm kan bileşenlerinde bakteriyel kalite kontrol testleri yapılabileceğini bildirmektedir. Trombosit süspansiyonları bakteri üremesi için elverişli olan oda sıcaklığında saklandığından bakteriyel kültürün yapılması önerilmektedir. Kültür için numune alma işlemi, tam kandan elde edilmiş tek ünite trombosit süspansiyonlarında bağıştan 48 saat sonra yapılırken; havuzlanmış veya aferez trombosit süspansiyonlarında bağıştan sonraki ilk 5 gün içinde herhangi bir zamanda yapılabilir. Kültür, üretilen trombosit ünitelerinin %5'inde veya kan hizmet biriminde trombosit süspansiyonu üretilmiyorsa tüm kan bağış sayısının %1'ine karşılık gelen kan bileşeninde (tam kan veya eritrosit süspansiyonu) yapılır. Gerek Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi, gerekse Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Standartlar Rehberi 2016, trombosit konsantrélerinin 5 gün olan saklama sürelerinin bakteriyel kontaminasyonun araştırılması ve/veya azaltılması şartıyla 7 güne uza-

tılabileceğini belirtmektedir.

## **KAN BİLEŞENLERİNİN SAKLANMASI**

### **Saklama koşulları ve raf ömürleri:**

Raf ömrü, kan bileşenleri için uygun saklama ısısı ve şartlarında kan elemanlarının fonksiyonlarının mümkün olan en uzun süre korunduğu depolama süresidir. İçerisinde eritrosit bulunan tam kan dahil tüm kan bileşenleri (dondurulmuş eritrosit süspansiyonları hariç), ısı monitörü olan özel “Kan Saklama Dolapları”nda, +2°C ile +6°C aralığında saklanmalıdır. Kan saklama dolapları diğer buzdolaplarından farklı olarak ısı kontrolünü sürekli yapabilen, ısısı dolap içinde her yerde aynı olan, beklenmeyen ısı değişikliklerini görsel-sesli alarmla uyarın ve motor titreşiminin raflara yansımadağı, amaca uygun raf sistemleri olacak şekilde tasarlanmış özel soğutuculardır. Titreşim ve ısı değişiklikleri saklanan eritrositlerde hemolize neden olduğundan, kan saklama dolabı dışındaki dolaplar eritrosit saklamaya uygun değildir. Bu nedenle servislerdeki buzdolaplarında kan bileşenleri kesinlikle saklanmamalıdır. Eritrosit içeren kan bileşenlerinin saklama süreleri kullanılan antikoagülan/koruyucu sıvıya bağılı olarak farklılık göstermektedir.

- ACD ve CPD ile 21 gün,
- CPDA-1 ile 35 gün,
- SAG-M ilavesi ile 42 gün saklanabilirler.

**Trombosit** konsantreleri oda ısısında ve ajitatör denilen belirli devirde sürekli çalkalama yapan cihazlarda saklanmalıdır. Ajitatörler açıkta yani oda ısısında veya inkübatör içerisinde bulunabilirler. Trombositlerin ajitatörde saklanması iki temel amacı vardır. Agregasyonu engellemek bunlardan birisidir. Ama daha önemli olan trombositlere oksijen ulaştırma gerekliliğidir. Gaz geçirgen olan trombosit torbalarından ürün içine giren oksijenin tüm hücrelere ulaşması için sürekli bir karıştırma gereklidir. Trombosit canlılığı için gereken oksijen ajitatörün karıştırıcı etkisiyle tüm hücrelere ulaşmaktadır. Trombositler oda sıcaklığında saklanmaları nedeniyle bakteriyel kontaminasyon açısından en



riskli bileşenlerdir. Bu nedenle raf ömürleri 5 gün ile sınırlıdır.

**Plazmalar**, en kısa sürede dondurularak (tercihan şok dondurucuda), en az  $-18^{\circ}\text{C}$ 'da, arasında hava dolaşımına izin veren, özel raf sistemli, her yerinde ısının sabit olduğu, kontrollü, alarmlı derin donduruculara saklanmalıdır. Şoklama, pıhtılaşma faktörlerinin ürün içindeki düzeyinin korunması açısından önemli bir uygulamadır.

Taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kriyopresipitatu alınmış plazma,

- $-18^{\circ}\text{C}$  ile  $-25^{\circ}\text{C}$  arasında 3 ay,
- $-25^{\circ}\text{C}$ 'den daha soğuk koşullarda 36 ay saklanabilir.

### **Saklama sürecindeki değişiklikler:**

Kan merkezi dışında kan bileşenlerinin saklama koşullarının takibi son derece zordur. Bir bileşenden optimal fayda sağlanması için uygun ısı ve koşulda saklanmalıdır. Bu nedenle çıkışı takip eden 30 dakika sonrasında geri dönen kan bileşenleri kabul edilmez. Genellikle saklama sırasında ortaya çıkan değişiklikler şunlardır:

- Oksijen çözünmesi (azalması)
- Potasyum düzeyinde yükselme
- Koagülasyon faktörlerinde azalma
- Trombosit saklama hasarları

### **KAN BİLEŞENLERİNİN TAŞINMASI**

Taşınma işleminin kan bileşenlerinin Bölge Kan Merkezinden Transfüzyon Merkezine ve Transfüzyon Merkezinden hastaya olmak üzere 2 türü vardır. Taşıma ile ilgili kurallar her iki tür için de aynıdır, ancak kullanılacak ekipman farklı olabilir. Örneğin uzak mesafelere taşınacak bileşenlerde ısı takibi olan ve bunun kaydedildiği taşıma kutuları kullanılmalıdır. Hastane içindeki taşıma birkaç dakika ile sınırlıdır ve bu nedenle ısı izolasyonlu taşıma çantaları yeterli olabilir. Temel prensip saklama koşullarının mümkün olduğunca taşıma sırasında da korunmasıdır. Taşıma sırasında uyulacak kurallar genel olarak şöyle

özetlenebilir:

- Tam kan ve eritrosit süspansiyonları 2-6°C arasında taşınmalıdır. Bu bileşenlerin torba ısısı 25°C'lik dış ortamda, buzdolabından çıktıktan 30 dakika sonra 10°C'ye ulaşmaktadır (450 ml'lik torbalar için). Daha küçük hacimli torbalar için bu süre kısaldır. Kan 30 dakikalık süreyi aşan mesafelere ulaştırılacaksa, taşıma kaplarına 2-6°C'yi sağlayacak buz-buz aküsü ve benzeri ekipman yerleştirilir. Ancak buzlar kan torbasıyla kesinlikle doğrudan temas etmemelidir. Doğrudan temas hemolize yol açacaktır. Teması önlemek için kan torbası uygun malzemelerle paketlenerek yerleştirilmeli, soğutucu ekipman ile arasına izolasyon malzemesi konmalıdır. Ticari olarak satılan hazır kan taşıma kapları mevcuttur ve bazıları sıcaklık kontrollüdür. Bu bileşenlerin taşıma sırasındaki ısısı 1°C'den aşağıya inmemeli, 10°C'den de yukarıya çıkmamalıdır. Uzun mesafeli taşımalarda 24 saatin sonunda sıcaklık 10°C'yi aşmamalıdır.

- Plazma gibi dondurulmuş ürünlerin taşınması, iyi izole edilmiş kuru buz içeren kaplarla sağlanır. Tabakalar halindeki kuru buz kalıpları kullanılarak yapılan yerleştirmede, bir kalıp buz bir ünite donuk durumda taze donmuş plazma şeklinde taşıma kabının tabanından başlayarak yukarı doğru yerleştirilir. Uzaklığa göre belirli aralıklarla çevre ısısı kontrolü yapmak gerekir. İç ısı kontrolleri daha sık buz takviyesi yapmayı gerektirebilir. Hastane içinde, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat transfüzyon merkezinde eritilip kliniğe gönderiliyorsa, taşıma oda ısısında yapılmalıdır. Labil faktörlerin korunabilmesi için, eritildikten sonra mümkün olan en kısa sürede kullanılır. Eritilmiş bileşen tekrar dondurulmaz.

- Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016'ya göre; trombosit bileşenleri mümkün olduğunca saklama koşulları için belirtilen standartlara en uygun koşulları sağlayacak, sıcaklığı dengeleyen, izolasyonlu (yalıtılmış) kaplarda taşınır. Trombosit süspansiyonlarının taşınması sırasında 20-24°C ısılarının korunması gerekir. Bu ürün gerek raf ömrünün kısıllığı, gerekse ajitatör gerektirdiğinden uzun mesafelere taşınmak için uygun değildir.

Ajitasyon olmadan taşıma süresi 24 saati geçmemelidir.

## **ÖZEL BİLEŞENLER VE UYGULAMALAR**

### **KAN BİLEŞENLERİNİN IŞINLANMASI**

Transfüzyonla ilişkili Graft Versus Host Hastalığı (TİGVHH) %90 oranında ölümle sonuçlanan bir transfüzyon komplikasyonudur. Bu nedenle oluşmasını önlemek gerekir. Nedeni, bağışçı lenfositlerinin alıcıya yerleşmesi, çoğalması ve dokularını haraplamasıdır (Bakınız: Transfüzyon Komplikasyonları). Transfüze edilen bileşenin içindeki immünolojik yönden aktif lenfositlerin çoğalmasını önlemek gerekir. Bu amaçla gama ışınlama yapılır. Böylece bileşen içindeki lenfositler, fonksiyonel olarak aktivitesini korusa da çoğalamadıklarından, hastanın dokularını infiltre edemeyecek ve TİGVHH yapamayacaklardır. Risk grubunda yer alan hastalara yapılacak transfüzyonlar için, içeriğinde canlı lenfosit bulunan bileşenler (eritrosit, granülosit ve trombosit süspansiyonları), Sezyum 137 kaynağı içeren özel aletlerle 2500-3200 cGy dozda ışınlanır. Işınlanmış eritrosit süspansiyonları bağıştan sonraki ilk 14 gün içinde irradiye edilebilirler ve irradiyasyon işleminden sonra en fazla 14 gün saklanmaları önerilmektedir. Işınlama sonrası plazmadaki potasyum düzeyi normal banka kanına göre iki kat fazladır. Bu nedenle potasyum artışını tolere edemeyecek durumdaki hastalarda ilk 24 saatte kullanılmalıdır. Işınlama trombosit süspansiyonunun raf ömrünü değiştirmez. Granülositler ise hazırlandıktan sonra en kısa sürede irradiye ve transfüze edilmelidirler.

Dondurma-eritme işlemi sırasında lenfositler parçalandığından, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kriyopresipitatu alınmış plazmanın ışınlanmasına gerek yoktur. Ancak plazma ayrıldıktan hemen sonra, dondurulmadan kullanılacaksa ışınlanmalıdır.

Kan ve kan bileşenlerini ışınlamanın mutlaka gerekli olduğu durumlar şunlardır:

1. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar,
2. Prematüre veya yoğun bakım ünitelerindeki yenidoğanlar,
3. Şiddetli immün yetmezliği olan (konjenital veya akkiz) hastalar,
4. İntrauterin kan transfüzyonları,

5. Exchange transfüzyon yapılan yenidoğanlar,
6. Hodgkin hastalığı,
7. HLA uygun trombosit süspansiyonu transfüzyonu alan hastalar,
8. Birinci derece akrabalardan yapılan transfüzyonlar.

Işınlamanın mutlak gerekli olmadığı fakat yapılmasının yararlı olacağı durumlar:

1. Akut lösemiler,
2. Hodgkin dışı lenfomalar,
3. Solid organ nakli yapılan hastalar,
4. Yoğun kemoterapi/radyoterapi nedeniyle bağışıklık sistemi basılanmış olan solid tümörlü hastalar.

## LÖKOSİT AZALTMA

Çoğunluğu immünolojik reaksiyon olmak üzere transfüzyon reaksiyonlarının önemli bir bölümünden (*febril non- hemolitik transfüzyon reaksiyonları, alloimmünizasyon, transfüzyon ilişkili graft versus host hastalığı, transfüzyon ilişkili immün modülasyon, CMV gibi bazı enfeksiyöz ajanların geçişi gibi*) kan bileşeni içerisindeki lökositler sorumludur. Lökositler bu olumsuz etkileri kendileri doğrudan yapabildikleri gibi, salgıladıkları mediyatörler aracılığı ile de yapabilmektedir. Bu nedenle lökositlerin ürün içerisinden uzaklaştırılması reaksiyonları önleyebilmektedir. Ancak tüm lökosit aracılı transfüzyon reaksiyonları bu yöntemle engellenememektedir.

Lökosit azaltma veya uzaklaştırma değişik yöntemler ile yapılabilmektedir. Bu işlemin etkin olabilmesi ve optimum koşullarda yapılabilmesi için tümüyle valide edilmiş bir yöntem kullanılmalıdır. Başlıca yöntemler:

• **Lökosit Filtrasyonu:** En etkili lökosit azaltma yöntemi olup, lökosit filtreleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Farklı özellik ve kapasitelerde lökosit filtreleri bulunmaktadır. Bunlardan log4 lökosit filtreleri (%99.99 lökosit azaltımı) en ileri düzey azaltma sağlar. Doğal olarak daha düşük düzey filtrelerin lökosit azaltma kapasiteleri de daha düşüktür. Eritrosit süspansiyonları ile random bağışçı trombosit süspan-

siyonları ve bazı aferez sistemlerinden elde edilen trombosit süspansiyonlarında lökositleri uzaklaştırmanın en etkili yolu lökosit filtrelerini kullanmaktır. Eritrosit ve trombosit süspansiyonlarının filtreleri birbirlerinden farklıdır. Bileşene uygun doğru filtrenin kullanılması gerekir.

Lökosit filtrasyonu hasta başında veya ürün elde edilirken yapılabilir de, ürün elde edilirken yapılan uzaklaştırma daha etkilidir. Filtrasyon sonunda hem eritrosit hem de trombosit süspansiyonu içindeki lökosit sayısı  $1 \times 10^6$ 'dan düşük seviyede olmalıdır. Bu sayede febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları, alloimmünizasyon ve CMV gibi bazı enfeksiyöz ajanların geçişi engellenebilmektedir

- **Santrifügasyon:** Santrifügasyon ile lökositlerin yoğun olduğu tabaka (buffy coat) kapalı sistemde başka bir ortama alınır. Yöntemin lökositlerden arındırma etkinliği %70-80 kadardır. Bu yöntem ile elde edilen eritrosit süspansiyonundaki lökosit sayısı  $1,2 \times 10^9$ 'dan, trombosit süspansiyonundaki ise  $0,05 \times 10^9$ 'dan az olmalıdır. Bu sayede febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonları önlenebilmektedir ancak alloimmünizasyon ve CMV gibi bazı enfeksiyöz ajanların geçişine etkisi yoktur.

- **Yıkama:** Asıl amacı lökosit azaltmak olmayan bu işlem ile de ürün içerisindeki lökositler belirli düzeyde azaltılabilmektedir (%98 etkili).

## ERİTROSİT VE TROMBOSİT SÜSPANSİYONLARININ YIKANMASI

Eritrosit ve trombosit süspansiyonlarında bulunan plazmanın uzaklaştırılması amacıyla yapılan işlemdir. Hastada IgA eksikliğine bağlı anti-IgA antikorları varlığı, transfüzyonla ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar, yenidoğanın alloimmün trombositopenisi, plazma potasyum düzeyinin azaltılması durumlarında kullanılır. Amaç, plazma proteinleri gibi plazmada bulunan çeşitli yapılara (alerjen) karşı alerjik reaksiyon geliştiren kişilere yapılacak transfüzyonun öncesi ürünü mümkün olduğunca alerjenlerden temizlemektir. Ek olarak risk taşıyan yenidoğan ve pediyatrik hastaları anti-HPA1 antikorlarından ve yüksek potasyum düzeyinden korumak da amaçlanmaktadır. Bunun için, steril koşullarda tercihen kapalı sistemlerde serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ile eritrosit-

lerin/trombositlerin karıştırılıp santrifügasyonu ve süpernatanın uzaklaştırılması şeklinde birbirini tekrarlayan birkaç yıkama işlemi yapılır.

## **PATOJEN İNAKTİVASYON YÖNTEMLERİ**

Depolanan kan ve kan ürünlerinde kontaminasyona neden olan mikroorganizmaların (bakteri, virus, mantar, parazit) inaktive edilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

Bu yöntemlerde genel olarak kimyasal ve/veya fiziksel ajanlar kullanılarak kan torbasındaki mikroorganizmaların nükleik asitleri (özellikle DNA) zedelenir ve ölmeleri sağlanır. Uzun yıllardır taze donmuş plazma ve yeni olarak trombosit süspansiyonları için onaylanmış, kullanıma girmiş olan sistemler olsa da, eritrosit süspansiyonu veya tam kan için henüz kullanımı yoktur ancak çalışmalar sürmektedir.

## **TRANSFÜZYON ENDİKASYONLARI**

Kan ürünleri tam kandan hazırlanan hem kan bileşenlerini hem de plazma kaynaklı ürünleri içerir. Kan bileşenleri tam kan, eritrosit, lökosit ve trombosit süspansiyonları ile taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve kriyopresipitatu alınmış plazmayı kapsar. Kan bileşenleri, kanda bulunan elemanların bir veya birkaçının eksikliğinde oluşan veya oluşabilecek yaşamı tehdit eden klinik durumları düzeltmek için kullanılırlar.

Genel anlamda transfüzyonlar;

- Kan hacmini sağlamak
- Dokulara oksijen taşınmasını sağlamak
- Kanama ve koagülasyon bozukluklarını düzeltmek
- İmmünolojik eksikliği gidermek, için yapılırlar.

Pek çok komplikasyonu olabilen kan transfüzyonu için endikasyonlar çok dikkatli belirlenmelidir. Transfüzyon kararı verirken şu sorular sorulmalıdır:

- Hastada gerçekten transfüzyon endikasyonu var mı?
- İhtiyaç duyulan bileşen hangisi?
- Kaç ünite transfüzyon yapılmalıdır?
- Kan bileşeninin hastaya yararları ve zararları ne olacaktır?

## **Tam Kan Transfüzyonu**

Tam kan transfüzyonu hipoksiye bağlı semptomları düzeltirken aynı zamanda volüm replasmanı ve stabil koagülasyon faktörlerini de yerine koyar. Bunun için kullanım endikasyonları sadece;

- Masif kanama (Ne kadar taze ise, o kadar iyi. En fazla 4 günlük kan)
- Kan değişim (Exchange) tedavileri (En fazla 5-7 günlük kan)

Tam kan diğer kan ürünleri için hammaddedir ve 1 Ü tam kan transfüzyonu Htc'i %3-5, Hb'i 1-1,5 gr/dl artırır. Bir ülkedeki tam kan transfüzyon oranı önemli bir sağlık göstergesidir. Ülkedeki kötü sağlık uygulamalarını ve kötü tıp eğitiminin işaretlerindedir. Bu oran gelişmiş ülkelerde oldukça düşüktür. Doğru endikasyonlar ile bu oran en çok %3- 5 olmalıdır.

## **Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu**

Aneminin hipoksiye bağlı acil tedavi gerektiren semptomlarının ortaya çıkması durumunda eritrosit süspansiyonu verilmelidir. Transfüzyon kararı tek başına Hb değerine göre konulmaz. Hastada hipoksi semptomları olmalıdır. Bu semptomlar yorgunluk, solukluk, kısa ve sık soluma, taşikardi, senkop, serebral hipoksi belirtileri, angina pectoris ve kalp yetmezliğidir. Kronik anemilerde hastalar; 7-8 g/dl Hb değerini tolere edebilir. Solunum yetmezliği, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve orta-ağır derecede kalp yetmezliği gibi bazı durumlarda hemoglobin değeri yüksek de olsa eritrosit transfüzyonuna gerek duyulabilir.

Hastanın kliniği uygunsa (hipoksiye bağlı semptomlar yoksa) ve anemi hematitik (demir eksikliği, vitamin B12 ve/veya folikasit yetmezliğine bağlı anemilerdeki gibi) ya da kemik iliğinde eritropoezi uyaran ilaçlarla (eritropoietin) tedavi edilebiliyorsa transfüzyon yapılmamalıdır. Hipoplastik anemiler, aplastik anemiler, kemoterapi sonrası kemik iliğinin baskılandığı hastalıklar, myelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, immünolojik nedenli olmayan

kazanılmış hemolitik anemiler, konjenital hemolitik anemiler (talasemi, orak hücreli anemi, eritrosit enzim bozuklukları, eritrosit membran bozuklukları) ve eritropoietin tedavisine yanıt vermeyen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sıkça kullanılır. Doz ve infüzyon hızı klinik duruma göre değişir. 1 Ünite eritrosit süspansiyonu, en uzun 4 saat olmak üzere 2-3 saat içinde verilir. Normal erişkinde 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, genellikle hemoglobini 1-1,5 g/dl, Htc'yi %3-5 artırır.

### **Lökositten Fakir Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu**

- Bir alıcıda febril non-hemolitik atak 2 kez tekrarlamış veya bir kez çok ağır şekilde seyretmişse,
- Organ transplantasyonu planlanıyorsa HLA alloimmünizasyonunu engellemek için,
- Sık transfüzyon gerektiren bir hastalık varsa,
- İmmün yetmezliği olan ve/veya daha önce EBV, HTLV, CMV gibi virüslerle karşılaşmamış alıcılara,
- Yenidoğanda oluşabilecek immünolojik değişikliklerden sakınmak için lökositten fakir ES kullanılır. Bazı ülkeler hazırlanan tüm ES'yi lökositten arındırma kararı (universal leukoreduction) almıştır. Türk Kızılay, ES'yi lökositten fakir hazırlamaktadır.

### **Yıkanmış Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu**

Hazırlandıktan sonra bakteriyel kontaminasyon riski yüzünden 24 saat içinde kullanılmalıdır. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu endikasyonu olan her durumda ve transfüzyon sırasında tekrarlayan ürtiker, alerjik reaksiyonlar, anafaktik reaksiyonlar ve lökosit azaltmak amacıyla başka yöntem kullanılmıyorsa yıkanmış ES verilir.

### **Granülosit Süspansiyonu Transfüzyonu**

Rekombinant büyüme faktörleri, etkin antibiyotik ve immünglobulinlerin kullanımı granülosit süspansiyonuna olan ihtiyacı oldukça azaltmıştır. Sadece;



- Yenidoğan sepsisinde,
- Mutlak nötrofil sayısı 500/µl'nin altındayken kontrol altına alınmayan ateş varsa, enfeksiyon etkeni gösterilememişse,
- Antibiyotik tedavisine rağmen 48 saattir kontrol edilemeyen ateş var ve genel durum bozuluyorsa,
- Kronik granüloamatöz hastalıklarda antibiyotik tedavisi yetersiz kalmışsa kullanımı önerilir.

### **Trombosit Süspansiyonu Transfüzyonu**

Trombositopeni için eşik değer 50.000/mm<sup>3</sup>'dür. Eşlik eden klinik değişkenler, trombositopeninin sebebi, trombositopeninin süresi, eşlik eden hastalıklar (*sepsis, üremi, vaskülit, malignite, aspirin kullanımı, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı, vs*) trombosit transfüzyonuna karar vermede etkilidir. Trombosit sayısının 50.000/mm<sup>3</sup> üstünde olması birçok cerrahi prosedür için yeterlidir. Majör kardiyovasküler ve intrakraniyal operasyonlar için sınır 100.000/mm<sup>3</sup>'dür.

TS'ları tedavi ve profilaktik amaçlı kullanılabilir:

a. Tedavi amaçlı TS transfüzyonu: Trombositopeni (<50.000/mm<sup>3</sup>) ve trombosit fonksiyon bozukluğuna (kongenital veya kazanılmış olabilir) bağlı kanamalarda kullanılmalıdır. Trombosit sayısı >50.000/mm<sup>3</sup> ise ve kanama zamanı normalin 2 katı kadar değilse kanama muhtemelen trombosit sayı ve fonksiyonu ile ilgili değildir.

b. Profilaktik TS kullanımı: Özellikle myelosupresif tedaviye bağlı ağır trombositopenide yararlıdır. Hematolojik maligniteli hastaların tedavileri sırasında, aplastik anemi, myelodisplastik sendrom gibi hastalıklarda destek tedavisi olarak ve kemoterapi alan hastada trombosit sayısı 10.000/m<sup>3</sup> altında ise veya ateş >38°C veya yeni minör kanama varsa 15-20.000/mm<sup>3</sup> altında profilaktik TS kullanımı gereklidir.

Erişkinde trombosit artışı: 1 Ü random TS ile 5.000/mm<sup>3</sup>, 1 Ü afe-rez TS ile 30-40.000/mm<sup>3</sup> yükselmesi beklenir. Beklenen yükselme yoksa trombosit refrakterliği, alloimmünizasyondan şüphe edilir.

## **Taze Donmuş Plazma Transfüzyonu**

- Spesifik bileşen tedavisinin yapılmadığı koşullarda; izole FII, FV, FVIII, FX, FXI eksikliklerinde,
- Vitamin K'ya bağımlı faktörlerin (II, FVII, FIX, FX) eksikliğinde, warfarin tedavisi alanlarda aktif kanama varsa veya acil cerrahi girişim gerekiyorsa,
  - Masif transfüzyona bağlı düzeltilebilir hemostatik bozukluk varsa,
  - Antitrombin III eksikliği olan hastalarda heparin etkinliğini sağlamak için,
  - Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK, yaygın damar içi pıhtılaşma) ve ağır karaciğer yetmezliklerinde,
  - Trombotik Trombositopenik Purpurada plazma değişimi uygulamalarında kullanılır.

### **Uygulama Özellikleri:**

- 10 – 15 ml/kg dozda uygulanır
- Doz aralığı endikasyona göre belirlenir
- Tedavi yanıtı uygun laboratuvar testlerle değerlendirilir
- Hastanın durumuna göre 200 ml/saat den daha hızlı önerilmez
- Kan grubu (ABO) uyumunu gerektirir ama çapraz karşılaştırma gerekmez
- Taze donmuş plazma 30°–37°C de çözündükten sonra 2°– 6°C'de saklanarak, 24 saat içinde uygulanmalıdır.

## **Kriyopresipitat Transfüzyonu**

- Fibrinojen replasmanı gereken durumlar (hipofibrinojenemi, dis-fibrinojenemi)
  - Hemofili A hastaları
  - Von Willebrand hastaları
  - Faktör XIII eksikliği olan hastalar
  - Volüm yüklenmemesi gereken hastalarda taze donmuş plazma yerine kullanılabilir. Ancak bir ünite taze donmuş plazmaya eş değer etkinlik için iki ünite kriyopresipitat verilmelidir.
  - Fibrin yapıştırıcı elde etmekte kullanılır

- 70 kg'lık erişkinde 10 ünite kriyopresipitat, fibrinojende 75 mg/dl, FVIII'de %30'luk artış sağlar.
- Kan grubu uyumu gerektirmez.

## **TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI**

Transfüzyon reaksiyonları transfüzyon sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerdir. Bunların bazıları hafif ve gelip geçici olabilirken, bazıları ölümlü sonuçlanabilir. Bu reaksiyonların iyi bilinmesi, ortaya çıktığında zamanında farkına varılması ve uygun tedavinin yapılması açısından önemlidir.

## **İMMÜNOLOJİK TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI**

Akut (erken) ve geç tipte reaksiyonlar olarak veya hemolitik ve non-hemolitik transfüzyon reaksiyonları olarak iki grupta incelenebilir. Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu transfüzyon pratiğinde ve güvenliğinde en önem verilen reaksiyon tipidir.

### **Sınıflama**

#### **Akut immün transfüzyon reaksiyonları:**

- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonları (AHTR)
- Febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR)
- Allerjik transfüzyon reaksiyonu; ürtiker veya anafilaktik reaksiyon
- Transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TiAAH)

#### **Geç immün transfüzyon reaksiyonları:**

- Geç hemolitik transfüzyon reaksiyonu (GHTR)
- Transfüzyonla ilişkili Graft versus Host Hastalığı (TiGVHH)
- Post transfüzyon purpura
- Transfüzyonla ilişkili İmmün Modülasyon (TİİM)

### **Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (AHTR)**

Alıcıya ABO grubu uygun olmayan eritrosit verilmesi sonucunda alıcı plazmasında bulunan IgM grubu doğal izo-hemagglütinlerin (An-

ti-A, Anti-B, Anti-A,B) damar içinde verici eritrositlerini kompleman aracılığı ile hemolize uğratması sonucu oluşur. IgM antikorlarının güçlü kompleman (C) bağlama özellikleri ve yüksek titreleri hızlı damar içi eritrosit hemolizinin ve AHTR'nun sebebidir. Kompleman aktivasyonu sonucunda, komplemanın C5'den sonrasının aktive olması ile membran atak kompleksi (C5-9) oluşur, eritrositlerin membran bütünlüğü bozularak hemolize uğrarlar. Antijen-antikor birleşmesi spesifik olmasına rağmen, aktive olmuş kompleman moleküllerinin (C3, C5) eritrositlere bağlanması nonspesifiktir. Bu yüzden sadece transfüze edilen uygunsuz eritrositler değil hastanın kendi eritrositleri de hemolize uğrayacaktır.

Kompleman aktivasyonu sırasında C3a'dan daha potent anafilotoksinler (C5a gibi) salgılanır ve bunlar da değişik hücre ve dokulardan histamin, vazoaaktif aminler, bradikinin, oksijen radikalleri ve sitokinlerin açığa çıkmasını sağlar. Sonuçta hastada hemoglobinüri, hipotansiyon, renal vazokonstriksiyon, renal damarlarda trombüs oluşumu, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve kanama diatezi gelişir.

Transfüzyonun ilk dakikalarında belirtiler meydana gelir. Huzursuzluk, bulantı, kızarıklık, iğne giriş bölgesinde ağrı, titreme ile yükselen ateş, göğüste sıkışma hissi, bel, sırt ağrısı, hemoglobinüri, hipotansiyon, böbreklerin zarar görmesi sonucunda idrar çıkışında azalma, şok, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) nedeniyle kanamalar olur. AHTR, 5-10 ml kadar küçük kan hacminin transfüzyonu ile bile oluşabilir. Ancak, ağır klinik bulgular çoğunlukla 200 ml üzerinde kan almış kişilerde görülür. Transfüze edilen eritrosit miktarı arttıkça eritrosit yıkımının şiddeti artar ve bulgular ağırlaşır. Anestezi altındaki bir hastada bu bulgular atlanabilir. Hipotansiyon, taşikardi gelişmesi uyarıcı olmalıdır, yaygın sızıntı şeklinde kanamaların başlaması tek bulgu olabilir.

AHTR'unun nedeni hemen daima insan hatasıdır. Kan torbasının yanlış hastaya verilmesi, tüp örneklerinin ve torbaların yanlış etiketlenmesi, ABO uyumsuz transfüzyonun sebeplerindedir. Barkotlu etiketleme, okuma ve doğrulama sistemleri hataları önlemek için kullanılmaktadır. Ancak bu gelişmiş sistemleri kullanırken bile insan hataları, ABO uyumsuz transfüzyonlara neden olmaya devam etmektedir.

Her türlü şüphe halinde kan verme durdurulmalıdır. Hastanın transfüzyon yapılmayan kolundan EDTA'lı ve düz (kuru tüp) olmak üzere iki tüpe kan örneği alınır. Kan örneklerinin plazmasında hemoliz olan

eritrositlerden açığa çıkan serbest hemoglobinin kırmızı renginin varlığı tespit edilebilir. 50 mg/dl kadar serbest hemoglobin çıplak gözle görülebilir. Hemolizin diğer belirteçleri olarak LDH, haptoglobin, bilirubine bakılır. Hastanın direkt antiglobulin testi (DAT) transfüzyon öncesi ve sonrası örneklerde çalışılır. Transfüzyon öncesinde negatif olan DAT'ın transfüzyon sonrasında pozitifleşmesi uygunsuz transfüzyonu gösterir. AHTR saptanırsa, istek formları, kayıtlar, tüpler ve torbalar etiketleme ve işaretleme hataları açısından incelenmelidir.

Hipotansiyon, oligüri ve kanama ağır klinik bulgulardır. Hipotansiyonun tedavi edilmesi ve yeterli renal kan akımının sağlanması temel tedavi hedefleridir. Kan basıncı 100 mmHg üstünde tutulmalı, iv izotonik sıvı verilmeli, kan basıncı normale ulaşıktan sonra halen diürez izlenmiyorsa, Furosemid 40–80 mg (1–2 mg/kg iv) verilmelidir. İdrar çıkışı yetersiz veya yoksa %20'lik mannitol 100 ml (0.5 g/kg) 5 dakikada iv verilebilir. Düşük doz dopamin de (3 mcg/kg/sa) idrar çıkışını sağlamak için kullanılabilir. Özellikle anestezi altındaki bir hastada tüketim koagülopatisi ve yaygın sızıntı tarzında kanama en önemli klinik bulgu olabilir. Kanama kontrolü sağlamak için hasta değerlendirildikten sonra düşük doz heparin, taze donmuş plazma, trombosit ve kriyopresipitat kullanılabilir.

### **Geç Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (GHTR)**

Kan transfüzyonu yapıldığında ABO ve Rh uygun kan verilmekteyse de, alıcının kendisine yabancı çok sayıda antijen içeren minör kan gruplarına sahip eritrositler aldığı unutulmamalıdır. Bu yabancı eritrosit antijenlerinin antijenik gücüne, yani antikor oluşturma potansiyeline ve hastanın immün sistemine göre bazı antijenlere karşı hastada antikorlar ortaya çıkabilir (alloantikor). Transfüzyonlar ile alloantikor gelişim sıklığı %1-1,4'dür. Çok sayıda kan almış olanlarda %5-35'dir. GHTR'da genellikle "anamnestik antikor cevabı" gözlenir: yani hastada daha önce ortaya çıkmış olan, ancak zamanla titreleri düşmüş, hatta dolaşımdan kaybolmuş antikorların, aynı antijen ile tekrar karşılaşma durumunda hafıza hücreleri tarafından hızla tekrar üretilmesi söz konusudur. Transfüzyon öncesinde antikorlar artık dolaşımda olmadığından çapraz karşılaştırma uygun çıkar. Transfüzyonla verilen kanda daha

önce duyarlanılmış olan antijen varsa anamnestik cevap tetiklenir.

Çoğu vakada bir belirti olmaz; ancak laboratuvar testlerinde bu antikorları saptamak mümkündür. Hemoliz damar içinde olmaz. Sınırlı kompleman aktivasyonu ve hemolizin ekstrasvasküler olması nedeni ile AHTR'daki organ hasarı ve şok ile sonuçlanan sistemik enflamatuvar yanıt ortaya çıkmaz.

Transfüzyondan sonraki 2-10 gün içinde hemoglobinde beklenen artışın olmaması veya hemoglobinde düşme, ateş, hafif sarılık (5-7. günlerde) görülür. Hemoglobinüri ve renal yetmezlik çok nadirdir. Tanı için hastadan tetkik olarak hemoglobin dışında periferik yayma, direkt coombs (DAT), hemoglobinüri için haptoglobulin ve idrar analizi, LDH, serum bilirubin, böbrek fonksiyon testleri istenmelidir. Kan grubu ve antikor taraması tekrar edilmeli, kullanılan üniteler transfüzyon öncesi ve sonrası numune ile tekrar çaprazlanmalıdır. Tekrar transfüzyon gerekebilmesine rağmen, spesifik tedavi çoğunlukla gerekmez. Hastada spesifik bir antikor tanımlandığında transfüzyon için ilgili antijenin negatif olduğu bir kan ünitesi seçilmelidir. Bu durum o hasta için ömür boyu geçerlidir, çünkü hafıza hücreleri sıklıkla ömür boyu kalırlar.

### **Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR)**

Eritrosit hemolizine bağlı olmayan ateşli transfüzyon reaksiyonudur. Kan verilmesi sırasında ve verildikten 2 saat sonrasına kadar olan sürede hastada başka bir nedenle açıklanmayan 1°C ve daha fazla vücut ısısı yükselmesidir. Ateş genellikle üşüme hissi ve titreme ile yükseldiğinden ölümlerle sonuçlanabilecek AHTR veya septik reaksiyonlardan ayırıcı tanısı önem kazanır. FNHTR'ları en sık görülen transfüzyon reaksiyonlarıdır. Üründeki lökositler ve lökositlerden salınan sitokinlerle doğrudan ilişkilidir. Lökositi uzaklaştırılmış eritrosit süspansiyonu kullanıldığında ateş görülme oranı belirgin olarak azalmıştır. Önlemede en etkili yöntem lökosit filtrasyonudur. Çalışmalar lökosit filtrasyonunun eritrosit depolanmadan önce yapılmasının, yatak başında yapılan filtrasyona göre ateş reaksiyonunu daha etkin olarak önlediğini göstermiştir. Daha önceki transfüzyonlarında sık ateş reaksiyonu olan hastalara transfüzyon öncesinde profilaktik parasetamol önerilebilir. Her febril reaksiyonda uyanık ve dikkatli olunmalı, özellikle de daha önce

bu şekilde bir reaksiyon tanımlamayan hastalarda, AHTR ve septik reaksiyon ayırıcı tanısı için transfüzyon durdurulmalı, ancak gerekli kontroller ve tetkikler yapıldıktan sonra (AHTR ve septik reaksiyon ekarte edilmeli) transfüzyona devam edilmelidir.

### **Alerjik Transfüzyon Reaksiyonu**

Bu reaksiyonlar, transfüzyonların %1-3'ünde görülebilir. Çoğunlukla kaşıntı, ürtiker ve deri döküntüleri şeklindedir. Fakat bazen bronkospazm, anjionörotik ödem ve anafaktik şok olabilir. Ölümle sonuçlanabilecek anafaktik reaksiyonlar çok nadirdir.

Alerjik reaksiyonların plazma proteinlerine ve plazmada bulunan ilaç, gıda ve diğer maddelere karşı duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmür. Anafaktik reaksiyon ise sıklıkla IgA eksikliği olan ve anti-IgA geliştirmiş alıcılarda olur. Duyarlanma, gebelik ve daha önce kan almış olmaları sebebiyle de olabilir. Anafaktik reaksiyon geçiren hastalar IgA eksikliği açısından araştırılmalıdır.

Tedavi, alerjik reaksiyonun şiddetine göre değişir. Kaşıntı ve ürtiker iv antihistaminiklere iyi cevap verir. Bu durumda transfüzyona devam edilebilir. Ağır reaksiyonlarda transfüzyon durdurulur ve o ünite tekrar kullanılmaz. Bronkospazm gelişirse nebulize salbutamol verilmeli ve diğer acil alerji-anafilaksi tedavileri yapılmalıdır (steroid, adrenalin, atropin vs). Anafaktik reaksiyonlarda eritrosit ve trombosit süspansiyonları yıkanarak verilmelidir. Yıkamış bileşende kalan eser miktarda IgA bile reaksiyonu tetikleyebileceğinden, bileşeni yıkamak yeterli olmayabilir. Bu nedenle IgA eksikliği olan hastalara, kendileri gibi IgA eksikliği olan bağışçı kanlarının verilmesi önerilir. Alerjik reaksiyon geçirmiş olan hastalara yıkanmış bileşen verilirken de dikkatli olunmalı, anafilaksi tedavisi için gerekenler hasta başında hazır tutulmalıdır. Bu hastalarda transfüzyon zorunlu ise premedikasyonla yapılabilir.

### **Transfüzyonla İlişkili Graft Versus Host Hastalığı (Tİ-GVHH)**

Nadir, ancak mortalitesi son derece yüksek olan bu komplikasyonun nedeni, alıcıya geçen bağışçının T lenfositleridir. Normalde immun sistemi yeterli olan bir alıcıda, bağışçıdan gelen T lenfositler, alıcıya

yabancı olan doku antijenleri taşıdıklarından yok edilirler. Ancak alıcıda immün yetmezlik varsa, bağışçının T lenfositleri alıcının dokularına ve özellikle kemik iliğine yerleşir (engraftman), çoğalır ve alıcının dokularını yabancı olarak algılayıp tahrip etmeye başlar. Benzer bir risk, herhangi bir immün yetmezlik olmaksızın, akrabalar arası transfüzyonlarda da vardır. Bunun sebebi, alıcı ile bağışçı arasındaki HLA doku antijenleri benzerliğidir. Bu nedenle birinci derece akrabalar arasında transfüzyondan kaçınmalıdır.

Tİ-GVHH riski; kan bileşeninde transfüze edilecek lenfositlerin sayısı ve canlılığına, alıcıdaki immünsupresyonun ağırlığına, bağışçı ve alıcı arasındaki HLA antijen benzerliğinin derecesine bağlıdır. Tİ-GVHH'nda kemik iliği hipoplazisi ile karakterize ağır bir pansitopeni (nötropeni, trombositopeni, anemi) görülür. Işınlanmamış kan bileşeninin transfüzyonundan itibaren 3-30 gün arasında (ortalama 10-12 gün) yüksek ateş ve eritematöz cilt döküntüsü ortaya çıkar. İshal ve karaciğer ile ilgili bulgular olur. Tİ-GVHH uygulanan tüm tedavilere dirençlidir ve mortalite %90'ın üzerindedir. Etkili bir tedavisi yoktur. Bu sendroma yol açan canlı lökosit içeren eritrosit, trombosit ve granülosit süspanسیونlarıdır.

### **Transfüzyonla İlişkili Akut Akciğer Hasarı (TİAAH)**

İngilizce söylenişinin baş harfleri nedeniyle sıklıkla TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury) şeklinde adlandırılmaktadır. Kan bileşeni alırken veya aldıktan sonraki 6 saat içinde solunum sıkıntısı gelişen bir hastada, hipoksi bulgularının ve iki taraflı akciğer infiltratlarının bulunması, fakat aynı belirtilere yol açabilecek dolaşım yüklenmesi veya diğer solunum yetmezliği nedenlerinin bulunmaması TİAAH'ni düşündürmelidir. Kabul edilen patofizyoloji, bağışçıdan gelen lökosit antikorlarının (anti-HLA ve human nötrofil antikorlar) alıcı lökositleri ile reaksiyona girerek, pulmoner mikro dolaşımında damar geçirgenliğini bozan lökosit agregatları oluşturmasıdır. Sorumlu bağışçılar sıklıkla çok doğum yapmış kadınlardır. En riskli ürün taze donmuş plazmadır. Ancak tam kan ve trombosit süspanسیونu ile de gelişebilir. Hastalarda dispne, hiperpne, öksürük, göğüs ağrısı, siyanoz, titreme, ateş, hipotansiyon vardır. Akciğer filminde bilateral pulmoner infiltrasyonlar, kan



gazı incelemesinde hipoksi görülür. Mekanik ventilasyon ve oksijen desteği sağlayan yoğun bakım tedavisi gerekir. Mortalite %5-25 arasında değişmektedir. Solunum desteği zamanında verilirse mortalitenin %10'un altında olacağı kabul edilir. Hastaların çoğunluğu 72 saat içinde kendiliğinden düzelir.

### **Post Transfüzyon Purpura**

Post transfüzyon purpura (PTP), nadir bir komplikasyondur, ancak literatürde 200'den fazla vaka yayınlanmıştır. Alıcıda transfüzyondan sonra ortalama 9 gün içinde (1-24 gün) ağır bir trombositopeni (<10.000/uL) gelişir. Reaksiyonu başlatan kan bileşeni çoğunlukla eritrosit süspansiyonu veya tam kan olmakla birlikte trombosit ve plazma transfüzyonu sonrası meydana gelen vakalar da bildirilmiştir. Hastaların çoğunluğunun öyküsünde gebelik veya transfüzyon vardır. Hastaların %68'inin trombositlerinde HPA-1 antijeni yoktur (toplumun %2'si) ve bu antijene karşı antikor (anti-HPA-1) oluştururlar. PTP'de tam iyileşme spontan olarak 21 gün içinde olur. Hastaların %10-15'inin intrakraniyel kanama nedeniyle öldüğu bilindiğinden hastalar tedavi edilmelidir. Yüksek doz intravenöz immunoglobulin (IVIG), %85 yanıt oranı ile tercih edilen tedavi şeklidir.

### **Transfüzyonla İlişkili İmmün Modülasyon (TİİM)**

Transfüzyon komplikasyonlarının az bilinen ama önemlilerinden birisi olan TİİM (İngilizce söylenişinin baş harfleri nedeniyle TRIM-Transfusion Related Immunomodulation), transfüzyon sonucu alıcı immün sisteminde oluşan değişiklikleri ve bu değişikliklerin alıcıdaki etkilerini tanımlar. Allojeneik kan transfüzyonlarının kanser rekürrenslerini ve postoperatif bakteriyel enfeksiyonları artırdığının, bazı otoimmün hastalıkların ise şiddetini azalttığının gözlemlenmesiyle TİİM tablosuna bakış değişmiştir. Transfüzyonun alıcı immün sistemi üzerine olan etkilerinin her zaman olumlu sonuçlar doğurmayacağı anlaşılmıştır. Tablonun temel nedenleri ve oluş mekanizmaları günümüze değin tam olarak çözülememiştir.

## **İMMÜNOLÖJİK OLMAYAN TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI**

### **Septik Reaksiyon**

Bakterilerle kontamine olmuş bir kan bileşeninin transfüzyonuna bağlı gelişen ve yaşamı tehdit edebilen bir komplikasyondur. Hafif ve geçici bir ateş şeklinde olabileceği gibi, septik şok, DİK ve ölümler de sonuçlanabilir. Reaksiyonun şiddeti bileşende bulunan bakteri türü, sayısı, endotoksin olup olmaması yanında hastanın immün durumu, mevcut hastalıkları, antibiyotik kullanmakta olup olmaması gibi pek çok faktöre göre değişir. En riskli ürün, oda ısısında saklanması nedeniyle bakterilerin kolayca üreyebildiği trombosit süspansiyonlarıdır. Transfüzyon sırasında veya sonraki ilk saatlerde ateşi çıkan hastalarda akla getirilmelidir. Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu, bazı alerjik reaksiyonlar ve akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Kesin tanı aynı mikroorganizmanın kan bileşeninde ve hastada kültürde üremesi ile konur. Bu amaçla hasta ve bileşenden kültürler alınmalı, bileşende kalan örnekten gram boyalı preparatlar hazırlanıp incelenmelidir.

### **Hipotansif Reaksiyonlar**

Transfüzyonla ilişkili hipotansiyon, oldukça yakın bir dönemde tanımlanmış bir transfüzyon reaksiyonudur. Hipotansiyon, transfüzyon sırasında meydana gelir. Tanı için transfüzyon başlangıcındaki tansiyon değerlerinde 10 mm Hg'dan fazla düşüş olması gereklidir. Hipotansiyon transfüzyon başladıktan sonra gelişir ve transfüzyon hızla sonlandırılır ise düzelir. Ateş, titreme, solunum güçlüğü, ürtiker, yüzde kızarma gibi diğer bulgular yoktur. Eğer transfüzyon durdurulmuş ve 30 dakika geçmesine rağmen hipotansiyon düzelmemiş ise tanı hakkında şüphe oluşmalıdır. Tanı, klinik bulgular ile konur. Transfüzyon başlangıcında hipotansiyonun olmaması ve hipotansiyonu açıklayacak diğer bir nedenin saptanmaması tanıda değerlidir. Ayırıcı tanıda hemolitik reaksiyonlar, bakteriyel kontaminasyon, TiAAH, alerjik reaksiyonlar, kardiyak aritmi, myokard enfarktüsü, gizli kanama, vazovagal reaksiyonlar, ilaç

reaksiyonları düşünölmelidir.

Transfüzyon durdurulur hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilmelidir. İntravenöz sıvı desteği verilmelidir. Eğer bu yaklaşımlar tansiyon değerlerinde yeterince yükselme sağlamaz ise vazopresör ilaçlar kullanılabilir.

### **Nonimmün Hemoliz**

Eritrositlerin saklanma, transfer veya transfüzyon sırasında parçalanması ile oluşur. Burada eritrositlere bağlanarak onları yıkan bir anti-kor söz konusu değildir. Parçalanma sıklıkla fiziksel nedenlere bağlıdır. Sepsis de hemolize yol açabilir.

Tanı, hemoliz yapabilecek diğer transfüzyon reaksiyonlarının olmadığının gösterilmesi ve transfüzyon yapılan eritrosit ünitesinin hemolizli olması ile konulur. Tüm eritrosit ünitelerinde saklama süresinin uzunluğuna bağlı olarak bir miktar hemoliz görülür, ancak bu derece hemolizin transfüzyonda bir problem yaratması beklenmemektedir.

Nonimmün hemoliz düşünöldüğünde transfüzyon durdurulmalı ve damar yolu açılmalıdır. Kan torbası ve transfüzyon seti daha sonraki incelemeler için kan merkezine gönderilir. Diğer hemolitik transfüzyon reaksiyonları için gerekli ayırıcı tanı girişimleri yapılmalıdır. Daha sonra serum potasyum düzeyleri takip edilmeli ve hiperpotaseminin etkileri açısından EKG çekilmelidir. Destek tedavi esastır. Renal yetmezlik yok ise hidrasyon tedavisi uygulanmalı ve idrar çıkışı izlenmelidir.

Nonimmün hemolizin önlenmesi saklama, işleme, transfüzyon basamaklarındaki pratik uygulamaların eğitimi ile mümkündür. Serum fizyolojik dışındaki intravenöz sıvılar veya ilaçlar eritrositler ile karıştırılmamalı veya aynı yoldan verilmemelidir. Kanın kontrollü ısıtıcılar dışında sıcak su, kalorifer üstü vs gibi yollarla ısıtılması kesinlikle önlenmelidir.

### **Transfüzyonla İlişkili Dolaşım Yüklenmesi**

Dolaşım yüklenmesi sık görölen, ancak önlenebilir bir transfüzyon reaksiyonudur. Transfüzyon sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği bulguları (dispne, ortopne, siyanoz, taşikardi, kan basıncında artış, boyun venöz dolgunluğu, ayak sırtında

ödem ve baş ağrısı) ile kendini gösterir.

Ayırıcı tanıda; solunum sıkıntısına yol açan TİAAH, alerjik reaksiyonlar gibi diğer transfüzyon reaksiyonları ve transfüzyon ile ilişkisi olmayan diğer konjestif kalp yetmezliği nedenleri gözden geçirilmelidir. Daha önceden kalp hastalığı olan kişilerin transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesi riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Tanıda klinik ve radyolojik bulguların gözden geçirilmesi ayırıcı tanı açısından fazla yarar sağlamaz. Ancak bir kalp yetmezliği belirteci olan BNP düzeyinin yüksekliği bu amaçla kullanılabilir.

Dolaşım yüklenmesi bulguları oluştuğunda transfüzyon durdurulmalı ve damar yolu açık tutulmalıdır. Ancak fazla sıvı verilmesi sınırlandırılmalıdır. Hasta oturur pozisyona getirilmeli, oksijen desteği verilmelidir. Tedavi konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi yapılır. Diüretikler verilir. Ağır olgularda flebotomi, plazmaferez ile fazla plazmanın alınıp eritrosit kitlesinin korunması gibi uygulamalar da gündeme gelebilir.

Risk altındaki kişiler özellikle (çocuk ve yaşlılar) transfüzyon sırasında yüklenme açısından dikkatle izlenmelidir. Bu hastalara transfüzyon öncesi ve sırasında diüretik yapılabilir. Riskli hastalara transfüzyonun yavaş yapılması gerekir. Ancak her bir ünite başına transfüzyonun en geç 4 saatte bitirilmesi gerektiğinden, daha uzun sürede transfüzyon yapılması gerekiyor ise pediatrik hastalarda olduğu gibi kan bileşeni daha küçük hacimlere ayrılarak verilmelidir.

### **Transfüzyonla İlişkili Hipotermi**

2-6°C'de saklanan üründen hızlı veya çok sayıda, peş peşe transfüzyon yapılan kişiler hipotermi açısından risk altındadır. Bu durum doku perfüzyonunda problem olan şoktaki veya açık vücut alanı bulunan hastalarda (yanık, geniş yaralanmalar gibi) daha sık görülür. Hipotermi sonucunda vücut ısısı azalır, metabolik asidoz, koagülopati ve trombosit fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Vücut ısısı 32 derecenin altına düştüğünde kardiyak fonksiyon bozukluğu ve ölüme neden olabilir.

Hipoterminin nedeni ne olursa olsun, amaç vücut sıcaklığını arttırmak olmalıdır. Transfüzyonla ilişkili hipotermi uygun kan ısıtıcı cihazların kullanımı ile önlenir.

## **Transfüzyonla İlişkili Hiperkalemi (Hiperpotasemi) ve Hipokalemi (Hipopotasemi)**

Eritrositlerin saklanması sırasında intrasellüler alandan potasyum kaçıışı oluşur. CPDA-1 ile hazırlanmış bir eritrosit ünitesinin içindeki potasyum miktarı saklama süresinin sonunda 78,5 mEq/L'ye ulaşabilir. Bu miktar oldukça rahatsız edici olmasına rağmen ünitenin içinde sadece 100 ml kadar sıvı bulunduğu ve bu miktar hastanın toplam plazma hacminde hızla dilüe olacağı için çoğunlukla sorun oluşturmaz. Ayrıca transfüze edilen eritrositlerde potasyum açığı vardır ve bunlar normal dolaşıma karıştıklarında hızla bu açıklarını düzeltirler, yani dolaşımdan hücre içine potasyumu geri alırlar. Özellikle küçük çocuklar ve renal yetmezliği olan hastalar hiperkalemi açısından risk altındadırlar. En önemli bulgusu ve ölüm nedeni kardiyak aritmi ve kalp durmasıdır.

Hiperkaleminin tam tersine, transfüzyon hipokalemiye de neden olabilir. Bu risk fazla sitrat verilmesi durumunda söz konusudur.

### **Transfüzyonla İlişkili Hipokalsemi**

Bu durum bileşenin içinde bulunan sitrattan kaynaklanır. Masif transfüzyonla fazla miktarda sitrat verilen ya da karaciğer fonksiyonu bozuk olduğu için sitratı metabolize edemeyen hastalarda sitrat, Ca<sup>++</sup> iyonlarını bağlar ve hastada hipokalsemi gelişir. Ağız çevresinde uyuşmalar, kas tremorları ve kasılmalar, tehlikeli olabilecek kardiyak aritmiler ortaya çıkar. Tedavi veya masif transfüzyonlarda önlem olarak hastaya intravenöz yolla dikkatli bir şekilde kalsiyum glukonat veya kalsiyum klorid verilmelidir.

### **Transfüzyonla İlişkili Asit-Baz Dengesi Bozuklukları**

Eritrosit süspansiyonları asidiktir. Bu nedenle özellikle travma nedeni ile masif transfüzyon yapılan hastalarda asidoz şiddetlenebilir. Gerçekte asidoz ile transfüze edilen kan miktarı arasında zayıf bir ilişki vardır, asidoz daha ziyade doku oksijen perfüzyonunun kötü olmasına bağlıdır ve bu durum hipotermi ile kötüleşir. Transfüzyon sonrasında metabolik alkaloz görülmesi daha sık izlenen bir yan etkidir. Tedavide

doku oksijen perfüzyonu düzeltilmeli, hasta ısıtılarak hipotermi önlenmelidir. Masif transfüzyonda bikarbonat rutin olarak verilmelidir.

## **Hemosiderozis**

Bir ünite eritrosit süspansiyonu 250 mg kadar demir içerir. Fazla sayıda transfüzyon almak durumunda olan Talasemi hastalarında olduğu gibi, tekrarlayan transfüzyonlarla alınan fazla demir giderek dokularda birikir ve harabiyete yol açar. Pek çok sistemde kalıcı hasarlar ve komplikasyonlar ortaya çıkar: Kardiyak komplikasyonlar, karaciğerde fibrozis, siroz, diyabet, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi endokrin komplikasyonlar, iskelet sistemi bozuklukları, nörolojik komplikasyonlar, dermatolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hemosiderozisi önlemek için demiri bağlayarak dokularda birikmesini engelleyen demir bağlayıcı ilaçlar verilir.

## **TRANSFÜZYON REAKSİYONLARINA LABORATUVAR YAKLAŞIM**

Transfüzyon merkezine bildirilen reaksiyonlar sıklıkla akut reaksiyonlardır ve hızla tanı koymayı gerektirir. Bu nedenle transfüzyon merkezi çalışanları hazırlıklı ve eğitilmiş olmalıdır. İlk anda her reaksiyon yaşamı tehlikeye sokabilecek bir reaksiyon olarak ele alınmalıdır. Sağlıklı bir yaklaşım için iyi bir klinik-laboratuvar iletişimi sağlanmalıdır. Transfüzyon merkezi hekimi hastanın klinik bulgularını sorgulayarak ön tanıya, yapılacak müdahalelere ve çalışılması gereken testlere yön verebilir.

Transfüzyon reaksiyonlarında neden ortaya konana kadar transfüzyon durdurulur. Daha sonra devam edip etmemek, reaksiyonun saptanan nedenine bağlıdır. Ancak tanı için genellikle kan bileşeninde de testler yapmak gerektiğinden aynı ünite kullanılamayacaktır.

Transfüzyon merkezi öncelikle akut hemolitik reaksiyon ve septik reaksiyon gibi ölümcül olabilecek nedenleri araştırmalıdır. İlk incelecek konu, akut hemolitik reaksiyon olup olmadığıdır. Akut hemolitik reaksiyon olasılığı varsa, hemen daima insan hatasından kaynaklandığından, hata noktası ve hatanın başka bileşenleri de etkileyip etkileme-

diği ortaya konana ya da akut hemolitik reaksiyon olmadığı anlaşılına kadar kan ıkışları durdurulmalıdır. Klinik hekimine hastadan alınacak ek kan ve idrar rnklerinde biyokimya laboratuvarında çalışılacak hemoliz belirteçlerini alıştırması hatırlatılabilir (serbest hemoglobin, haptoglobulin, LDH, indirekt bilirubin, robinolojen gibi)

Bir reaksiyon bildirildiğinde, hastadan transfüzyon yapılmayan ekstremitelerinden biri kuru tp, biri de EDTA'lı tüp olmak üzere iki tp kanın ve reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülen kan bileşeninin seti / filtresi ile birlikte hemen transfüzyon merkezine gönderilmesi istenir. Bileşen tamamen transfüze edilmiş olabilir, bu durumda da boşalmış kan torbası yine set / filtreleri ile beraber istenmelidir. Septik reaksiyon kuşkusu varsa hastadan kan kültürleri alınması söylenmelidir.

Gerek klinikte, gerek transfüzyon merkezinde derhal kayıtlar, etiketler vs kontrol edilerek bir tanımlama hatası olup olmadığına bakılmalıdır (yanlış hastaya yanlış kan verilmesi vs gibi).

Hastadan yeni gelen (transfüzyon sonrası) kan örneğinde ve doğrudan bileşenden alınacak örneklerde ABO/Rh kan grubu testleri tekrarlanır, kayıt ve etiketlerle bir uyumsuzluk olup olmadığı kontrol edilir. Hastanın ve bağışcının transfüzyon öncesinde ABO/Rh gruplama ve çapraz karşılaştırma için kullanılmış olan kan rnklerinin en az bir hafta saklanması zorunludur. Bu rnklerde de ABO/Rh tekrar edilmelidir. Uyumsuzluk durumu kayıt, etiketleme hatası veya örnek tüplerinde bir karışıklığı gösterir.

Bileşenden alınan ve saklanan bağışcı kan rnkleri ile hastanın hem transfüzyon öncesi hem de sonrasına ait kan rnklerinde çapraz karşılaştırma testleri yapılır. Bu şekilde de tüplerde bir karışıklık olup olmadığı ya da bir anamnestik reaksiyon ortaya konabilir.

Aynı şekilde hastanın transfüzyon öncesi ve sonrası kan rnklerinde direkt Coombs testi çalışılmalıdır. Transfüzyon ncesi örneklerde negatif olan direkt Coombs testinin, transfüzyon sonrası örneklerde pozitifleşmesi hemolitik reaksiyonu destekler. Ancak antikor ile kaplı eritrositlerin yaklaşık 6 saat içinde dolaşımdan temizlendikleri akılda tutulmalı ve transfüzyon sonrası örneğin reaksiyondan hemen sonra alınmış olduğundan emin olunmalıdır. Geç alınmış bir örneklerde, antikor kaplı eritrosit kalmamış olacağından direkt Coombs testi negatif sonuçlanabilir.

Hastadan antikor tarama-tanımlama çalışılarak sorumlu antikor ortaya konabilir. Bu antikor hemoliz yapan bir antikor ise, hastanın sonraki tüm transfüzyonlarında dikkate alınmak durumundadır.

Septik reaksiyon açısından transfüzyon merkezi ile mikrobiyoloji laboratuvarı iş birliği yapmalıdır. Bileşen içinden alınacak örneklerden Gram boyalı preparatlar hazırlanıp incelenmeli ve kültürler alınmalıdır. Septik reaksiyonun özellikle trombosit süspansiyonu ve iki haftadan eski eritrosit süspansiyonlarında söz konusu olduğu bilinmektedir.

Anaflaktik reaksiyon bildirilmesi durumunda hastaya verilecek eritrosit ve trombositlerin yıkanması gerekmektedir.

Febril reaksiyon geçirdiği saptananlara verilecek bileşenler ise, lökositlerden arındırılmalıdır.

Transfüzyon yapılan her hastanın transfüzyon sırasında ve sonrasında yakın izlemi yaşamı tehlikeye atabilecek reaksiyonların erken saptanması açısından son derece önemlidir. Gerçekte transfüzyon reaksiyonlarının çoğu önlenemez reaksiyonlardır. Nedeni hastaya ait faktörler olabileceği gibi bağışçıdan transfüzyona kadar gelişen süreçte herhangi bir hatadan da kaynaklanabilir. Nedeninin saptanması benzer durumların tekrarlanmasını önlemek açısından çok önemlidir. Bu yüzden bir transfüzyon reaksiyonu söz konusu ise transfüzyon merkezi mutlaka ve hemen bilgilendirilmelidir. Gerekli kayıtlar ve bildirimler yapılmalıdır. Yaşanan her reaksiyon, süreçlerin gözden geçirilmesi ve eğitim için bir fırsat olacaktır.

### **Kaynaklar:**

1. TKMTD Kurs Kitabı 2021
2. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 2010; 98:2.
3. 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; 10:CD002042.
4. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomi-



- zed Controlled Trials. *Anesthesiology* 2016; 125:46.
5. National Healthcare Safety Network Biovigilance Component Hemovigilance Module Surveillance Protocol. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: [www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf) (Accessed on December 06, 2021).
  6. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016. <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-71523/ulusal-kan-ve-kan-bilesenleri-hazirlama--kullanim-ve-kalite-guvencesi-rehberi-2016.html>
  7. Oakley FD, Woods M, Arnold S, Young PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion* 2015; 55:563.

**BÖLÜM 3**  
**TRANSFÜZYON PRATIĞI, ÖZEL DURUMLAR,**  
**HEMOVİJİLANS**

# TRANSFÜZYON PRATIĞİ, ÖZEL DURUMLAR, HEMOVİJİLAN

## TRANSFÜZYON PRATIĞİ

Kan her biri ayrı fonksiyonları olan spesifik yapılardan oluşmuş canlı bir dokudur. Kan transfüzyonu da bir doku hatta organ transplan-tasyonudur. Nasıl gereksiz organ transplantasyonu yapılmıyor ise gereksiz yere kan transfüzyonu da kesinlikle yapılmamalı ve yapılacaksa hastada sadece eksik olan bileşen yerine konulmalıdır. Transfüzyonun ölümcül sonuçlanabilecek riskler taşıyabildiği akıldan çıkartılmamalıdır. Transfüzyon ile ilgili yapılacak hatalar geri dönüşsüzdür. Bu nedenle son derece özenli ve dikkatli olmak gerekir. Transfüzyon sürecinde aşağıdakilere en üst düzeyde özen gösterilmelidir.

- Transfüzyona başlanmadan hastaya transfüzyonun gerekçeleri ve riskleri hakkında mutlaka bilgi verilmeli ve onam formu imzalatılmalıdır.

- Tüm transfüzyon sürecinde kayıtlara özen gösterilmelidir. Bilindiği gibi akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarının ve transfüzyonlara bağlı ölümlerin en büyük nedeni kayıt ve etiketleme hatalarıdır. Alıcı ve verici doğru tanımlandığında, kayıt ve etiket hatası yapılmadığında uygunsuz kan transfüzyonuna bağlı ölümler önlenabilir. Bunun için klinikte hasta kan örneğinin alınması aşamasında, laboratuvardaki işlemlerin kaydında ve transfüze edilecek kanın hasta yatağının başında son kontrolünde çok dikkatli olunması önemlidir. Hastadan kan örneği alınırken ve transfüzyon öncesi son kontrolde hastanın bilekliğinde, yatak başında veya yatış formunda adı-soyadı yazılı olsa bile, bilinci açık hastaya mutlaka adı-soyadı sorulmalı, sözlü yanıt alınmalıdır. Kan örneği alındıktan sonra hasta adının yazılı olduğu etiket, yatak başında, hastanın yanında tüp üzerine yapıştırılmalıdır. Kan merkezine gelen hasta örnekleri doğru tanımlanmalı ve kaydedilmelidir. Son olarak transfüzyon öncesi hastaya ve transfüze edilecek ürüne yönelik kayıtlar çok dikkatli biçimde kontrol edilmelidir.

- Hastane içerisinde kan bileşenlerinin taşınması için uygun taşıma ortamları kullanılmalıdır. Kan bileşenleri transfüzyondan hemen önce ve tercihen her hasta için birer adet olacak şekilde kan merkezlerinden

alınmalı, kan bileşenlerinin servislere ulaştırılması eğitimli bir personel tarafından ve kayıt altına alınarak gerçekleştirilmelidir. Kliniklerde de bekletilmeden transfüzyona başlanmalıdır. Klinik buzdolaplarında kesinlikle kan bekletilmemelidir.

- İnfüzyona başlamadan önce transfüzyon yapılacak damar yolu hazır olmalıdır. Damarları zor bulunan hastalarda, damar içi (intravenöz-İV) infüzyon seti, kan kliniğe gelmeden önce hastaya takılmış olmalıdır. Genellikle eritrosit transfüzyonlarında tercih edilen iğneler 19 gauge ya da daha kalındır. 23 gauge ve daha ince olanlar çocuklarda kullanılmaktaysa da akım problemi yaşanabilir, infüzyon süresi uzayabilir ve basınca bağlı olarak hemoliz gelişebilir.

- Banka kanında saklama sırasında gelişmiş olabilecek pıhtı ve hücre kümelerini (mikroagregatları) tutması için tüm kan bileşenleri mutlaka standart filtrelili (170-200 mikronluk) kan verme setleri ile infüze edilmelidir. Setin haznesinde bakteri üremesini engellemek için transfüzyon başlangıcından 4 saat sonra veya her iki ünite transfüzyondan sonra set değiştirilmelidir.

- Kan hastaya takılmadan önce görünümü açısından (içinde pıhtı, hava olup olmadığı, rengi, sızıntı vs) dikkatle kontrol edilmelidir. Bu açılardan kuşkulu kan asla takılmamalı, kan merkezine iade edilmelidir.

- Transfüzyon açısından hastaya son bir bilgilendirme yapılmalıdır.

- Kan veya kan ürünü hastaya verilmeden önce en az 2 dakika kadar yumuşak hareketlerle çalkalanarak (elde çevirerek) içerisindeki hücreden ve plazmadan yoğun kısımlarının karışması sağlanmalıdır. Hatta bu çalkalama hareketi ürünün infüzyonu sırasında da aralıklı olarak tekrarlanmalıdır.

- Transfüzyonu yapacak ve izleyecek hemşire/doktor transfüzyona başlamadan önce aşağıdaki bilgileri dikkatlice kontrol etmelidir. Kontrol iki kişi tarafından (doktor/hemşire) yapılmalı ve “Transfüzyon İzlem Formu” ile kayıt altına alınmalıdır.

- Hastanın adı-soyadı ile ürün etiketindeki hasta adı-soyadı aynı mı?

- Hastanın kan grubu ile ürün etiketindeki kan grubu aynı mı?

- Cross-match yapılmış mı? Uygun mu?

- Serolojik testler yapılmış ve negatif mi?

- Son kullanma tarihi ne zaman?

- Ürünün görünümü transfüzyon için normal mi?

- Hastaya ait yaşam bulguları (nabız, solunum sayısı, kan basıncı ve ateş) transfüzyon öncesinde ve transfüzyon sırasında düzenli aralarla ölçülüp kaydedilmelidir. Transfüzyon Takip Formunda bunlarla ilgili alanlar yer almaktadır.

- Transfüzyon öncesinde tüm hastalara rutin bir premedikasyon (diüretik, antihistaminik, ateş düşürücü, steroid gibi) uygulanması gereksiz ve yanlıştır. Bu ilaçlar ancak özel risk faktörlerine sahip hastalarda belli endikasyonlarda uygulanır.

- Transfüzyonun ilk 15 dakikası (bileşenin ilk 25-50 ml'si) olası transfüzyon reaksiyonlarını gözleyebilmek için yavaş (2-5 ml/dakika) yapılmalı ve hasta bu süre içerisinde yalnız bırakılmamalıdır.

- İlk 15 dakikadan sonra bir problem yoksa transfüzyon, hastanın tolere edebileceği hızda, hastanın kliniğine göre değişmek üzere ortalama 1-3 saatte tamamlanmalıdır. Ancak bakteri üreme riski nedeniyle süre asla 4 saati geçmemelidir. Taze donmuş plazma ve random trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu maksimum 20-30 dakikada tamamlanmalıdır. Eğer transfüzyon hızı daha yavaş planlanmışsa (örneğin hastada kalp yetmezliği gibi bir durum varsa) bileşen kan merkezinde eşit miktarlara küçük hacimlerde bölünmeli ve kalan kısım kan merkezinde kan saklama dolabında saklanmalıdır. Kalp yetmezliği bulguları olan çocuk hastalarda transfüzyon 1-3 ml/dk hızla uygulanmalıdır.

- İlk 15 dakikada bel ve sırtta ağrı, ateş, anafilaksi, ürtiker/kaşıntı gibi reaksiyonu gösteren bulgularla karşılaşılırsa transfüzyon durdurulmalı, damar yolu % 0.9'luk sodyum klorür ile açık tutulmalı ve sorumlu hekime, kan merkezine, laboratuvara haber verilmelidir. Reaksiyonun türü anlaşıldıktan sonra transfüzyondan vazgeçilebilir veya bazen febril non hemolitik transfüzyon reaksiyonunda olduğu gibi gerekli tedavi verilip devam da edilebilir.

- Akım problemleri sıklıkla bileşenin yoğunluğundan kaynaklanır. Ancak akım problem varsa ilk olarak ürün içinde pıhtı olup olmadığı kontrol edilmelidir. İçinde pıhtı olan kan transfüze edilmemeli, incelenmek üzere kan bankasına iade edilmelidir. Akım problemi eritrosit süspansiyonunun yoğunluğundan kaynaklanıyorsa, yoğunluğu azaltmak için ürün dilüe edilebilir. Dilüsyon işlemleri steril koşullarda ve steril malzeme kullanılarak yapılmalıdır. Kan bileşenlerini dilüe etmek

amacıyla sadece serum fizyolojik veya %5'lik albümin solüsyonları kullanılabilir. Diğer solüsyonlar (örneğin %5 dekstroz) hemolize neden olabilir. Kalsiyum içeren solüsyonlar (Ringer Laktat gibi) sitratlı kanla beraber hortumda pıhtılaşmaya neden olurlar. Bu nedenle %0.9'luk sodyum klorür ve %5'lik albümin dışında hiç bir solüsyonla kan ürünleri karıştırılmamalı, aynı infüzyon yolundan da verilmemelidir. Bu tür solüsyonların verildiği damarlardan alınmış kan örnekleri de hemolizli ya da pıhtılı olabileceğinden, hastadan kan örneği alınacak ise bu örneğin hastanın kullanılmayan bir damarından alınması uygundur. Kan bileşenlerine ilaç da eklenmemelidir. Çünkü ilaçların ve ilaçlarla beraber kullanılan bazı solüsyonların pH'ları yüksek olabilir ve hemolize neden olabilir. Ayrıca herhangi bir reaksiyon geliştiğinde ilaca mı transfüzyona mı bağlı olduğunu ayırt etmek mümkün olmayabilir. Böyle bir durumda transfüzyonun kesilmesi gerekeceğinden ilaç dozunu ayarlamak da zorlaşır.

- Kan torbalarının üretimi sırasında ana ve yan torbalarla iğneler steril edilir. Ancak kapalı olarak üretilen bu sistem herhangi bir sebeple (transfüzyon öncesi set takılması, hortumun kesilerek örnek kan alınması, yıkama, filtrasyon, zedelenme vb) açılacak olursa hazırlanan ürün 24 saat içerisinde kullanılmalıdır. Aksi takdirde bakteri kontaminasyonu gelişebilecektir.

- Eritrosit içermeyen taze plazma, taze donmuş plazma, donmuş plazma, trombosit zengin plazma, kriyopresipitat gibi bileşenler için çapraz karşılaştırma yapmaya gerek yoktur. Ancak hasta eritrositleri ile bağışçının doğal antikorlar (Anti-A, Anti-B) yönünden uygun grupta olmaları gereklidir.

- Dondurulmuş ürünler, 30-37°C'de çözüldükten sonra ya hemen ya da 2-6°C'de saklanma koşuluyla 24 saat içinde kullanılmalıdır. Aksi takdirde faktör V, VIII eksikliği oluşur ve beklenen etkiyi göstermez. Donmuş plazmaların çözünmesi için plazma eritme cihazlarının temin edilemediği merkezlerde ısısı takip edilebilen benmariler içerisine yerleştirilecek torbalara donmuş plazmalar konularak çözme işlemi yapılabilir. Yanlış ısılar faktörlerin bozulmasına yol açabildiğinden kalorifer üstleri, kaynamış su vb ısısı belli olmayan ortamlarda plazmalar çözülmemelidir.

## **KAN BİLEŞENLERİNİN ISITILMASI**

Soğuk kanın verilmesi venöz spazma neden olabileceği gibi aynı durum ısıtılmış kan ya da plazma verilmesiyle (vazokonstrüktör maddeler açığa çıkacağından) de gelişebilir. Teorik dezavantajlarına rağmen dolaptan çıkarılmış bir ya da iki ünite eritrosit süspansiyonunun normal süreyle transfüzyonunda herhangi bir sakınca olmadığı, ancak kısa sürede ve fazla miktarda soğuk kan transfüzyonunun tehlikeli olduğu bilinmektedir. Transfüzyon hızı yetişkinlerde 50 ml/kg/saat, çocuklarda 15 ml/kg/saat üzerindeyse, bir başka deyişle verilen kan miktarı 70 kg bir erişkin için saatte 5 üniteden daha fazla ise, soğuk kan tehlikeli olabilir. Kanın ısıtılması için birkaç özel durum vardır. Bunlar:

1. Masif transfüzyonlar
2. Exchange transfüzyon (kan değişimi) gibi hızlı transfüzyonlar
3. İnfüzyon bölgesinde venöz spazma bağlı ağrının geliştiği hastalar
4. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri veya ciddi soğuk agglutinin hastalığı olanlar

Kan bileşenlerinin ısıtılması, bu amaçla geliştirilmiş cihazlarla yapılmalıdır. Sıcak su, kalorifer üstü vs gibi ısı kontrolü olmayan ortamlarda ısı fazla gelebilir ve eritrositlerde hemoliz gelişebilir. Böyle kontrolsüz ortamlarda torbanın zedelenmesi ve kontamine olma riski de söz konusudur.

## **YENİDOĞAN DÖNEMİNDE VE PEDIATRİDE TRANSFÜZYON**

Pediyatrik yaş grubunda, özellikle de yenidoğan ve infantlarda yapılacak transfüzyonlar için genellikle küçük volümlü özel kan torbaları yeterlidir. Bağışçıdan alınıp küçük hacimlere bölünmüş kanlar farklı zamanlarda aynı hastaya kullanılarak, hastanın maruz kaldığı bağışçı sayısı da önemli ölçüde azaltılabilir. Bu uygulama tam kan, eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma için uygundur. Trombosit süspansiyonlarında ise çocuğa yüklenen volümü azaltmak için bir miktar plazma uzaklaştırılabilir. Ancak bu işlemle trombositlerin beslendiği

sıvı azalmış olduğundan trombosit süspansiyonu işlem sonrası en kısa sürede transfüze edilmelidir.

Pediyatrik yaş grubunda yenidoğanda kan değişimi (exchange transfüzyon) dışında 5 günden taze kan kullanılmasını destekleyen bilimsel kanıt yoktur. Taze kan sadece kan değişimi ve intrauterin transfüzyonda önem taşır. Yenidoğana yapılacak transfüzyonlarda pediyatrik olarak bölünmüş kan bileşenleri tercih edilmelidir. Enjektörlerle kanın transfüzyonu gibi uygulamalar önerilmemektedir.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde, bebekte transfüzyona bağlı CMV enfeksiyonu ve Graft versus Host Hastalığı gelişme riski vardır. Bu risk özellikle de yenidoğanda kan değişimi (exchange transfüzyon) yapılıyorsa çok daha yüksektir. Yenidoğanlara transfüze edilecek kan bileşeninde lökosit filtrasyonu ve Graft versus Host Hastalığını önlemek için de ışıklama gerekmektedir.

Kan değişimi için kullanılacak eritrositler bağış sonrası ilk 5 gün içinde kullanılmalı, yani taze olmalıdır. Yaşamın ilk 3-6 ayında eritrosit antikoru oluşmadığından bebeğe verilecek eritrosit anedeki antikora göre seçilmelidir. Örneğin anti-D varsa 0 Rh negatif eritrosit kullanılır.

## **MAKSİMUM CERRAHİ KAN İSTEM ŞEMASI**

Tüm dünyada yeterli deneyimi olmayan hekimler daha emniyetli olacağı düşüncesiyle ihtiyaçtan fazla miktarda kan talep etmektedir. Oysa hemoglobün düzeyi normal çoğu erişkin hasta için pek çok elektif operasyon öncesinde kan hazırlamaya gerek yoktur. Ayrıca kan bileşeni, çapraz karşılaştırma ile hasta adına her hazırlanışında raf ömründen bir süre kaybetmektedir. Hasta için gereğinden fazla sayıda ve uzun süre kan saklanması, sonuçta çok sayıda kan bileşeninin gereksiz yere miyadı dolarak imha edilmesine neden olmaktadır. Ancak bu konuda tek sorumlunun klinisyen olduğu söylenemez. Transfüzyon merkezi de hastanenin rutin ihtiyacını karşılayacak kan stoğunu bulundurmalıdır. Bu miktar hastanenin 2 günlük kan ihtiyacına eşittir. Sadece miktar değil kanın grupları dağılımı da özenle takip edilmelidir. Stoğun kan merkezinde mevcut olduğunun ve takip edildiğinin bilinmesi, cerrahlarda kan merkezine olan güven duygusunu geliştirecek ve aşırı taleplerin



önüne geçilecektir. Çünkü aşırı taleplerin önemli bir bölümünde neden, hasta yaşamının ve mesleki başarının korunma kaygısıdır. Her hastane bir “maksimum cerrahi kan istem şeması” hazırlamalıdır. Maksimum cerrahi kan istem şeması, transfüzyon öncesi yapılan testleri ve günün geçen kan miktarını azaltmak, otolog kan kullanımını artırmak amacıyla oluşturulmuştur. Bu sayede aşırı kan talebi önlenmekte ve transfüzyon merkezi çalışmaları daha verimli hale gelmektedir.

Şema hazırlanırken;

1. Daha önce yapılan operasyonlarda kullanılan kan miktarları,
2. Kaç hastada transfüzyona ihtiyaç duyulduğu,
3. Kaç hastaya kan istemi yapıldığı,
4. Her operasyon türü için Crossmatch / Transfüzyon (C/T) oranları tespit edilmelidir.

## **HEMOVİJİLANS**

Kan bağışçılarında veya alıcılarda ortaya çıkan istenmeyen olay ve etkiler ile kan bağışçılarının epidemiyolojik izleminin sağlandığı işlemlerin bütününe ilişkin süreç **hemovijilans** olarak adlandırılır. Bu süreçte **esas amaç** istenmeyen olay ve etkilerin tekrarının engellenmesidir.

Hemovijilansın ön koşulu “**izlenebilirlik**”tir. İzlenebilirlik, bağışçıdan alınan her bir ünite kan bileşeninin son varış yerine kadar (hasta, imha, üretici firma) ve bunun tersi yönündeki izleme yeteneği olarak tanımlanır. İzlenebilirlik, transfüzyon dışı bir maksatla (tıbbi ürün üretimi veya deneysel araştırmalarda) kullanılan veya imha edilen kan ve bileşenini de kapsamalıdır. Araştırma süreçleri sonunda transfüzyon güvenliğini bozan bir durum saptanırsa kullanımı tehlike oluşturacak ve henüz kullanılmamış kan bileşenlerinin tedarikçi tarafından geri çağırılması ya da kan hizmet birimi tarafından tedarikçi kuruma iadesi, hemovijilans sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır.

Bu süreç iki şekilde işleyebilir:

1. Alıcıda transfüzyon ile ilişkili bir istenmeyen reaksiyon kuşkusu olduğunda, reaksiyon ile ilişkilendirilen kan bileşeni için kanı bağışlayan vericiye dönük bir araştırma süreci (**trace back**) şeklinde
2. Kan bağışçısında transfüzyon güvenliğini bozan bir durum (en-

feksiyon vb) saptandığında bağışla ilişkili kan bileşenlerinin akıbetine (transfüzyon, imha, kan ürünü imalatı vb) yönelik bir araştırma süreci (**look back**) şeklinde

İzlenebilirliğin sağlanabilmesi için elde edilen her bir bileşen için sayısal ya da alfabetik simgelerden oluşan bir tanımlama kodu (**ISBT kodu**) üretilmektedir. Bu kodun hem hastadan bağışçıya (trace back) hem de bağışçıdan hastaya (look back) dönük iz sürme süreçlerinde kullanılabilir olması gerekir.

Belirli bir zaman dilimi içerisinde oluşan istenmeyen ciddi etki ve olayların sayısı ve ilgili süreçteki kritik sorunların saptanabilmesi için olayların insidansının hesaplanması ve riskin tahmin edilmesi gereklidir. Bu nedenle, izlenebilirlik sayesinde aşağıdaki verilerin toplam sayıları hakkında bilgi sahibi olunabilmelidir:

- Transfüzyon yapılan hasta sayısı,
- Kullanılan kan veya bileşenlerinin sayısı,
- Transfüze edilen bileşenlerinin bağışçı sayıları.

Hemovijilans, bir sürveyans ve bildirim sistemidir. Bu sürece ait tanımlar şöyle özetlenebilir:

### **İstenmeyen Ciddi Olay**

Kan bileşenlerinin toplanması, test edilmesi, işlenmesi, depolanması veya dağıtımıyla ilgili olarak ortaya çıkan ve bu durumdan etkilenen kan bileşenlerinin transfüzyonu sonucu hastalarda ölüme veya hayati tehlikeye, kalıcı ve belirgin sakatlığa veya iş görmezliğe veya hastaneye yatma veya hastanede kalma süresinin uzamasına neden olabilen istenmeyen ciddi olayı tanımlar.

İstenmeyen ciddi olaylar hastalarda olduğu gibi bağışçılarda da görülebilmektedir. Örnek olarak;

- Bir enfeksiyöz ajanın tespit edilememesi,
- ABO tiplendirmesinde hata,
- Kan bileşenlerinin veya kan örneklerinin yanlış etiketlenmesi gibi

### ***Gerçekleşmesi Son Anda Önlenmiş Olay (Ramak kala olaylar)***

İstenmeyen ciddi olayların bir alt grubunu oluşturur. Transfüze edil-

mesi durumunda istenmeyen yan etkilere yol açabilecek olan;

- Hatalı kan grubu tayini,
- Eritrosit antikorunun tespit edilememesi,
- Yanlış, uygunsuz veya yetersiz bileşenin alınması, kullanıma sunulması gibi hataların transfüzyon gerçekleşmeden fark edilmesidir.

### ***Ciddi Olaysız Transfüzyon Hataları***

İstenmeyen ciddi olayların diğer bir alt grubudur. Yanlış, uygunsuz veya yetersiz bileşenin transfüzyonuna rağmen alıcıda istenmeyen etkiye yol açmamış olan hatalar olarak tanımlanır. Örneğin A grubu bir hastaya yanlışlıkla 0 grubu eritrosit transfüzyonu yapılması bir transfüzyon hatasıdır. Ancak hemolitik reaksiyon oluşturmayacağı için hastaya olumsuz bir etkisi olmayacaktır. Yani, istenmeyen bir etki oluşturmayacaktır. Ciddi Olaysız Transfüzyon Hatalarına diğer bazı örnekler şunlar olabilir:

- ABO uygun bileşenin çapraz karşılaştırma yapılmadan transfüzyonu
- İstenmiş olmasına rağmen ışınlanmadan bileşenin verilmesi gibi.

“Ciddi Olaysız Transfüzyon Hataları” ve “Gerçekleşmesi Son Anda Önlenmiş Olaylar”ın bildirilmesi, klinik transfüzyon uygulamalarındaki zayıf noktaların saptanmasına yardımcı olacağı için son derece önemlidir. Düzeltici / önleyici faaliyetlerin geliştirilmesi ve gerçekleştirilmesi hemovijilans sisteminin temel hedefleri arasında yer almaktadır.

İstenmeyen ciddi olayların tümü alıcı veya bağışçıda bir zarar ile sonuçlanmayabilir (örneğin gerçekleşmesi son anda önlenmiş olay veya ciddi olaysız transfüzyon hataları gibi), ancak tümü mutlaka bildirilmelidir. Hasta veya alıcı bundan zarar görmüş ise, “istenmeyen etki” olarak ele alınır ve istenmeyen ciddi olaya ek olarak, ayrıca bildirilir.

### **İstenmeyen Etki**

- Hastada İstenmeyen Etki: Yanlış, uygunsuz veya yetersiz bileşenin transfüzyonu sonucu alıcıda istenmeyen etkiye yol açmış olan hatalar olarak tanımlanır. Örneğin; 0 grubu bir hastaya yanlışlıkla A grubu eritrosit transfüzyonu yapılması bir transfüzyon hatasıdır. Bu hatalı uygu-

lama hemolitik reaksiyon oluşturacağı için hastaya olumsuz bir etkisi olacaktır. Yani, hemolitik reaksiyonun sonuçları alıcıda istenmeyen bazı etkiler oluşturacaktır. Hastada istenmeyen ciddi etkilerden bazıları şunlardır:

a. Erken istenmeyen ciddi etkiler; transfüzyon sırasındaki hemoliz, hemolitik olmayan ateş reaksiyonu, döküntü, eritem, kurdeşen, anafilaktik şok, bakteriyel kontaminasyon, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı gibi

b. Gecikmiş istenmeyen ciddi etkiler; hemoliz, transfüzyon ilişkili GVHH, post-transfüzyon purpura, ALT yükselmesi, eritrosit, HLA veya trombosit antijenlerine karşı alloimmünizasyon gibi

c. Virüs, parazit veya prion bulaşı gibi

• Bağışçıda İstenmeyen Etki: Kan alma işlemi bağışçılarda da istenmeyen ciddi olay ve etkilere yol açabileceği için hemovijilans sisteminin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Bağışçıda gözlenen tüm istenmeyen ciddi olaylar, hem bağışçı hem de kalite sistemi kayıtlarında tam olarak belgelenmelidir. Veriler, olası düzeltici veya önleyici faaliyetleri başlatabilmek için düzenli olarak analiz edilmelidir.

İstenmeyen bir etkinin vericide kan bağışı, alıcıda ise transfüzyon ile **ilişkili olma olasılığı (imputabilite)** mutlaka araştırılmalı ve kanıtta dayalı olarak **ciddiyeti** derecelendirilmelidir. Bu derecelendirmenin doğru biçimde yapılması kan veya kan bileşenlerinin toplanması, işlenmesi, saklanması ya da taşınmasıyla bağlantılı olarak ortaya çıkan durumlar veya etkilenen kan veya kan bileşenlerinin transfüzyonu sonucu hastalarda iş görmezliğe de yol açabilen kalıcı sakatlık, hayati tehlike ya da ölüme sebebiyet veren; alıcının veya vericinin hastanede tedavisine ya da hastanede kalma süresinin uzamasına neden olabilen istenmeyen ciddi olayların muhtemel hukuki sonuçları açısından ayrı bir önem taşımaktadır. İlişkilendirme ve ciddiyet derecesinin belirlenmesi aşağıdaki tablolar aracılığıyla yapılmalıdır.

<b>CİDDİYET DERECEŚİ</b>	
<b>DERECE 1</b> <b>Ciddi Olmayan</b> <b>Reaksiyonlar</b>	Hastaya tıbbi müdahale yapılmasını gerektirebilen ancak müdahale yapılmısa da vücut fonksiyonlarında bozulmaya veya kalıcı bir hasara yol açmayan şiddette reaksiyonlardır.
<b>DERECE 2</b> <b>Ciddi Reaksiyonlar</b>	Hastanın; • Hastaneye yatışını gerektiren ya da • Hastanede yatış süresini uzatan ya da • Kalıcı veya belirgin sakatlık veya iş görmezliğe yol açan ya da • Vücut fonksiyonlarında bozulma veya kalıcı hasarı önlemek için tıbbi veya cerrahi müdahale gereksinimine neden olan şiddette reaksiyonlardır.
<b>DERECE 3</b> <b>Yaşamı Tehdit Eden</b> <b>Reaksiyonlar</b>	Transfüzyonu takiben ölümü önlemek için ciddi müdahale gereksinimi (vazopressörler, entübasyon, yoğun bakım) doğuracak şiddette reaksiyonlardır.
<b>DERECE 4</b> <b>Ölüm</b>	Hastanın ölümüne neden olan transfüzyon reaksiyonlarıdır.

İstenmeyen ciddi etki ve olaylar, hemovijilans ağına dahil olan tüm kurumlar tarafından aynı şekilde raporlanmalı ve herhangi bir etki/olayın aynı şekilde yorumlanmasını sağlayabilecek ortak bir eğitim programı uygulanmalıdır. Hastane düzeyinde olay bildirim raporlarında bulunması gereken asgari bilgi, transfüzyon yapılan hastaların bilgileri, gizlilik mevzuatına uygun şekilde yönetilmek zorundadır.

<b>İLİŞKİLENDİRME DERECEŚİ (İMPUTABİLİTE)</b>	
<b>OLASILIK DÜZEYİ</b>	<b>AÇIKLAMA</b>
<b>Değerlendirilemeyen</b>	Veriler değerlendirme için yeterli değil ise
<b>0</b> <b>Yok</b> <b>Olası Değil</b>	Şüphe edilen istenmeyen ciddi etkinin kan bileşenlerinin transfüzyonundan başka bir nedenle gelişmiş olduğu kesin kanıtlandı ise  İstenmeyen ciddi etki sebebinin, kesin kanıt olmamakla birlikte kan bileşenlerinin transfüzyonundan başka nedenlere bağlı olabileceği kuvvetle muhtemel ise
<b>1</b> <b>Olası</b>	Kanıtlan, istenmeyen ciddi etkiyi kan bileşenlerinin transfüzyonundan başka nedenlerle ilişkilendirmek için yeterli değilse
<b>2</b> <b>Büyük Olasılıkla</b>	Kanıtlan, istenmeyen ciddi etkinin kan bileşenlerinin transfüzyonu ile açıkça ilişkili olduğu yönünde ise

**Hemovijilansın ana hedefi:** İstenmeyen olay ve reaksiyonların tekrarını engelleyerek kan bağışçılarının ve alıcılarının güvenliğini artırmaktır.

**Hemovijilansın temel amaçları:**

- Kan bağıışı veya transfüzyonla ilgili istenmeyen olay ve reaksiyonlar hakkında güvenilir bilgiye ulaşmak,

- Kan bağıışı ve transfüzyon sürecindeki hatalı uygulamalar ile istenmeyen olay ve reaksiyonların tekrarının engellenmesi için gereken düzeltici faaliyetlerde bulunmak,

- Hastane ve kan hizmet birimlerini, istenmeyen olay ve reaksiyonların birçok kişiyi etkileyebileceği konusunda uyarmak (enfeksiyon hastalıklarının bulaşı, kan bağıışı ve transfüzyonu sırasında kullanılan tıbbi cihaz, materyal, ekipman hataları vb.) Ulusal Hemovijilans Rehberi 2020’de göre hemovijilans ile ilgili bilgi akışı kabaca şu şekildedir:

Hastanede, “Hastane Hemovijilans Klinik Sorumlusu (HVKS), Hastane Hemovijilans Hemşiresi (HVH), Hastane Hemovijilans Koordinatörü (HVK) ve Hastane Transfüzyon Komitesi (HTK)” ile; Bölge Kan Merkezi’nde “Bölge Kan Merkezi Hemovijilans Birimi (BKM-HVB) ve Bölge Kan Merkezi Hemovijilans Birim Sorumlusu (BKM-HVBS)” aracılığı ile başlar. Bu aşamadan sonrası ortak yoldur ve bildirimler önce “Bölge Hemovijilans Birimi”nde, oradan da “Bakanlık Hemovijilans Departmanı”nda toplanır. Ulusal Hemovijilans Rehberi 2020’de istenmeyen reaksiyonların ne olduğu tanımlanmış, ciddiyetlerine göre derecelendirilmiş, bildirim sırasında ne şekilde kodlanacağı, hangi formların kullanılacağı belirlenmiş ve ulusal hemovijilans sisteminin akış şemaları da yayınlanmıştır.

**Kaynaklar:**

1. Technical Manual, 19th ed, Fung MK, Eder AF, Spitalnik SL, Westoff CM (Eds), AABB Press, Bethesda 2017.
2. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 31st ed, AABB, Bethesda, MD 2018.
3. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite

Güvencesi Rehberi 2016. <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-71523/ulusal-kan-ve-kan-bilesenleri-hazirlama--kullanim-ve-kalite-guvencesi-rehberi-2016.html>

#### 4. Ulusal Hemovijilans Rehberi 2020

**BÖLÜM 4**  
**ACİL VE MASİF TRANSFÜZYON**



# ACİL VE MASİF TRANSFÜZYON

## ACİL VE MASİF TRANSFÜZYON

Masif Transfüzyon (MT) masif kanamalı hastalara uygulanan bir tedavi şeklidir. Masif kanama yapan en önemli durumlar, travmalar, obstetrik kanamalar, gastrointestinal kanamalar, kardiak cerrahi, spinal cerrahi, karaciğer cerrahisi, solid organ transplantasyonu gibi major cerrahi işlemlerdir. Bu durumda masif transfüzyonlar en çok acil servisler, travma üniteleri, yoğun bakım üniteleri, ameliyathaneler ve kadın doğum servislerinde uygulanır.

Masif transfüzyon pek çok koagülopati de yapar. Bu nedenle masif transfüzyon alan hastalarda koagülopatinin takibi de çok önemlidir. Mevcut rehberlerde koagülopatiyi takip için mesela protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi konvansiyonel tetkikler önerilmektedir. Ancak bu tetkikler klinik koagülopatinin derecesini iyi göstermemektedir. Tromboelastografi (TEG) hücre tabanlı tam kan viskoelastisite tetkikleri hemostaz konusunda kantitatif bilgi vermekte, dolayısı ile pıhtılaşma eylemi sırasında oluşan hemostatik değişiklikleri takip imkanı yaratmaktadır. Bu testlerin masif kanamalarda kan komponenti tedavisini izlemek için daha iyi bir rehber olduğu düşünülmektedir. Ancak bu testlerin klinik yararı da yeterince valide edilmemiştir.

### **Masif kanama (transfüzyon) tanımı (1)**

Masif kanamalar değişik şekillerde tanımlanabilir. Bunlar:

- 6 – 24 saat içinde vücut kan hacminin (VKH) tamamının kaybı
- 3 – 4 saat içinde VKH'nın  $\geq$ %50 kaybı
- 12 – 24 saat içinde VKH'nın  $\geq$ %50'nin transfüzyonla karşılanması
- 5 saat veya  $\geq$  2 saatte 10 U Eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu
- 6 – 24 saat içinde 10 U ES transfüzyonu
- 20 dakikadan uzun süreyle 150 ml/dk hızla veya 1,5 ml/dk/kg kanamadır

## **Masif kanamada metabolik değişiklikler**

• Hipotermi (vücut ısısının  $<35^{\circ}\text{C}$  olması): Kan bankası dolabından çıkmış (soğuk) kanların hızlı transfüzyonu vücut ısısını düşürerek aritmilere neden olabilir. Ağır travmalar sonrası hastaların çoğunda hipotermi de gelişir (2). Ayrıca göğüs ve karın boşluğunu açarak yapılan ve uzun süren ameliyatlarda sırasında da hipotermi olabilir.

• Sitrat toksisitesi: Masif transfüzyonla hastalara büyük hacimde sitrat da verilir. İçinde antikoagülan/prezervatif olarak sitrik asit bulunan torbaya yeni alınmış bir unite kanda  $37^{\circ}\text{C}$  da ölçüldüğünde pH 7.10 dur ( $1 - 6^{\circ}\text{C}$  da 7.6 dır). Eritrositlerin laktik ve pürivik asit yapmasına bağlı olarak pH hastada 0,1 unite düşer. Doku perfüzyonu normalde tutulduğu takdirde büyük hacimlerde asidik kan verilse bile asidoz gelişmez. Sitrat infüzyonu ve birikmesinin iki önemli komplikasyonu vardır: Metabolik alkaloz ve serbest kalsiyum konsantrasyonunda düşme.

- Metabolik alkaloz: Vücutta her mmol sitratdan üç mEq bikarbonat yapılır (her unite kandan 23 mEq). Hastada böbrek iskemisi oluşmuşsa veya altta yatan bir böbrek hastalığı varsa oluşan bikarbonat idrarla atılamaz ve metabolik alkaloz oluşur. Durumu kompanse etmek için hücre içinden  $\text{H}^+$  iyonları çıkarken  $\text{K}^+$  iyonları hücre içine girer ve hipokalemi oluşur (3).
- Serbest hipokalsemi: İyonize kalsiyumun sitrat ile bağlanması plazma serbest kalsiyum konsantrasyonunda düşmeye neden olur. Bu da pareteziler ve/veya aritmilere neden olur (3). Normal karaciğer fonksiyonu ve perfüzyonu olan bir erişkinde sitratın metabolize olmadan kalabilmesi için saatte 8-9 unite tam kan (bir unite 450 mL) veya 33.3 unite ES (bir unite 120 mL) transfüzyonu yapılması gerekmektedir. Eğer iyonize hipokalsemi gelişirse kalsiyum glukonat (her 500 mL kan için 10 – 20 mL %10 kalsiyum glukonat İV) veya kalsiyum klorid verilir (3).

## **Masif Kanama (transfüzyon)'da koagülasyon bozuklukları**

Masif kanayan hastalarda yaralanma ve şokla beraber öncelikle koagülasyon yolağının tamamı fibrinolitik yollar dahil olmak üzere

reaktive olur. Daha sonra hastaya yapılan tedaviler ve müdahalelerle (resüsitasyon fazı) koagülasyon dengesi etkilenir (dilüsyonel koagülopati, hipotermi, asidoz gibi). Son olarak da post-resüsitasyon fazında protrombotik duruma yol açan akut faz yanıtları ortaya çıkar (4). Masif kanaması olan hastalarda koagülasyon faktörlerinin tüketilmesi, dilüsyon (kristalloid, kolloid solüsyonlar ve eritrosit süspansiyonları transfüzyonu), hormonlar (adrenalin ve vasopressin gibi) ve sitokinlerin salınmasıyla endotel hücrelerinde aktivasyon olması, hipoksi, asidoz ve hipotermi ve anemi pıhtılaşma fonksiyonunun daha da bozulmasına yol açar (4).

Masif transfüzyon yapılacak hasta zaten doku travması, uzamış hipoksi, hipotermi, asidoz, fibrinolizisde artma, masif kafa travması veya kas hasarı nedeniyle koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu koagülasyon bozukluğu içindedir (3). Bu hastalarda koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) gibi bir koagülasyon bozukluğu varsa, mikrovasküler sızıntı şeklinde kanamalar, PT ve aPTT de dilüsyonla açıklanamayacak derecede uzamalar, trombositopeni ve D-dimer seviyesinde artma, fibrinojen seviyesinde düşmeler olur (3). Masif kanamaya yol açan travmalar sırasında başlangıçta epinefrin, vasopressin gibi stress hormonlarının etkisi ile endotel hücre aktivasyonu olur (4), doku plasminogen aktivatörü (t-PA) yapımı artar (4), doku faktörü (TF) salınması artar, trombomodulin miktarı azalır, plasminogen aktivatör inhibitörü (PAI-1) artar ve bu da fibrinolizisde azalmaya yol açar (4) endotelden FVIII ve vWF salınır ve bu faktörlerin seviyeleri yükselir, trombositler de dalak, akciğer ve kemik iliğinden salınarak yükselirler (5).

• Dilüsyonel koagülopati: Kan kaybının ES ve kristalloid solüsyonlarla karşılanması plazma koagülasyon proteinlerinde giderek azalmaya, bu da PT ve aPTT'de uzamaya yol açar. Erişkinde her 500 ml kan kaybının yerine konması sırasında koagülasyon proteinlerinde yaklaşık %10 azalma olur. Koagülasyon proteinleri normalin %25'ine düşünce buna bağlı kanamalar da devreye girer (3). Dilüsyonla sadece prokoagülan faktörler değil fibrinojen, anti-koagülan faktörler, antifibrinolitik proteinlerin de azalması koagülopatiyeye yol açar. Dilüsyon sonucu fibrinojen ve koagülasyon faktörleri azalır, fibrinojen seviyesinin kritik değer olan 1 g/dL'nin altına düşmesi total kan hacminin %150'sinin

kaybı, koagülasyon faktörlerinin azalması ise total kan hacminin %200'ünün kaybı sonrası oluşur (5). Prokoagülan faktörlerin hemodilüsyonu kadar antikoagülan faktörlerin de hemodilüsyonu önemlidir. Örneğin antitrombin aktivitesi, kanın in vitro olarak 1/6 oranında dilüsyonu ile %30'a kadar azalır. Bu da trombin ve aktive FX'un parçalanamaması sonucu hiperkoagülabiliteye yol açar (5). Öte yandan bu faktörlerin kanda artması koagülasyon sistemini daha çok aktive ederek yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) yol açarlar (5). Hemodilüsyonla  $\alpha$ 2-antiplasmin ve FXIII seviyelerinin azalması fibrinolizisi artırır. Ayrıca trombositlerden salınan bazı antifibrinolitik proteinlerin (plasminogen aktivatör inhibitörü-1 gibi) de azalması t-PA (doku plasminogen aktivatörü) aktivitesini artırarak fibrinolizisi artırır. Öte yandan trombin, epinefrin, vasopressin, desmopressin, bradikinin ve akut stress endotelden t-PA salınımını artırır (5). Sonuç olarak travma hastalarının %20 sinde fibrinolizisde artma olur (5). Son zamanlarda masif kanamalarda erken evrede sentetik kolloidlerin yerine TDP kullanılması ile dilüsyonel koagülasyon bozuklukları daha az görülmeye başlamıştır (6).

• Fibrinojen seviyesinin önemi: Kanamayı kontrol etmek için minimum fibrinojen seviyesi ne olmalıdır? 2009'dan önce yayınlanan uluslararası rehberler 0,8–1 g/L derken Avrupa rehberleri 1,5–2 g/L seviyelerini kritik seviye kabul eder (5). Masif kanama sırasında ilk önce fibrinojen kritik seviyelere düşer (7). Fibrinojen seviyelerini normalin üst sınırında tutmak trombosit seviyeleri düşük bile olsa pıhtı sağlamlığını sağlamada başarılıdır (7). Masif kanamalarda TDP kullanmak yerine fibrinogen, faktör konsantreleri ve eritrosit süspansiyonu ile yapılan başarılı tedaviler vardır (6,7). Bir çalışmada her bir ünite ES için 200 mg fibrinogen verilmesi (her 2 ES için 1 ünite TDP'ye karşılık gelmektedir) yaşam oranını artırmaktadır (6).

• Trombositopeni: Bir erişkinde 10 – 12 Ünite ES transfüzyonundan sonra dilüsyona bağlı olarak trombosit sayısında %50 düşüş olur. Böylece 10 – 20 Ü ES transfüzyonundan sonra trombosit sayıları 50,000/ $\mu$ L'nin altına inebilir. Bunu düzeltmek için 1 aferez ünitesi (~6 random donör ünitesi) trombosit süspansiyonu (TS) transfüzyonu gerekir. Her random donör ünitesi TS erişkinde trombosit sayısını 5,000 – 10,000/ $\mu$ L artırır (3).

• Kolloid solüsyonların (Hydroxy Ethyl Starch - HES gibi) infüz-

yonu (> 1000 ml) fibrin polimerizasyonunu bozar ve pıhtının sağlamlaşmasını önler (1,6). Öte yandan özellikle HES, fibrinojen seviyelerini yanlış olarak yüksek saptamaya yol açar (1). HES plasma proteinlerinin damar içinden interstitiel alana geçmesine de sebep olur (8). HES, jelatin ve dextran trombosit fonksiyonlarını da bozarlar, HES FVIII ve von Willebrand faktör seviyelerini de düşürür ve kazanılmış von Willebrand sendromu yapar (5,8). HES ayrıca aktif FXIII'ün fibrin polimerlerini sağlamlaştırma fonksiyonunu da bozar (8).

• Hipotermi, asidoz gibi metabolik bozuklukların etkisi: Hem asidoz, hem de hipotermi normal koagülasyonu bozar (3) şöyle ki:

- Masif kanayan hastalarda asidoz (proton fazlalığı), hipoperfüzyon ve iyonik klorid'in fazla verilmesiyle oluşur (8). pH <7.4 olduğunda trombositler daha sferik hal alıp pseudopodlarını kaybederler, bu durumda özellikle kalsiyum ve negatif elektrik yüklü fosfolipidlerin birlikte çalıştığı koagülasyon faktörleri komplekslerinin oluşumu azalır (5,8). Örneğin, faktör Xa/Va/protrombinaz kompleksinin aktivitesi 7.2, 7.0 ve 6.8 pH da sırasıyla %50, 70 ve 90 azalır. Domuz deneylerinde asidoz fibrin yıkımını hızlandırır, fibrin polimerizasyonunu azaltır (pH ≤7.1) (5).
- Hipotermi plazma koagülasyon proteinlerinin enzimatik aktivitesini azaltır (özellikle 33°C altında) , vücut ısısındaki her 10°C azalma koagülasyon faktörlerinin aktivitesinde %10 azalmaya yol açar (8). Hipoterminin bu etkileri 37°C'da yapılan pek çok koagülasyon testinde saptanamaz (8). Hipotermi trombosit adezyon ve agregasyonunda bozukluk yapar, trombin oluşmasını bozar (8). Hipotermi, glikoprotein Ib/IX/V – von Willebrand faktör bağlantısıyla oluşan trombosit aktivasyonunu da önler (5). Kan akımının oluşturduğu trombosit aktivasyonu (shear-dependent platelet activation) testlerinde, insanların %50 sinde bu yolla aktivasyonun 30°C ısıda durduğu, kalan %50 nin çoğunda da önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (3). Domuz deneylerinde hipotermi fibrinojen sentezini azaltır, fibrin polimerizasyonunu azaltır (≤33°C'da). Hipotermi fibrinolizisi de artırır (5). Hipoterminin bu etkileri reversibl'dir ve vücut ısısı artırılınca düzelir.
- Aneminin yaptığı koagülasyon bozukluğu: Eritrositler, trombositlerin damar duvarına yakın durmasını ve damar hasarlarına daha iyi ya-

nıt vermesini sağlar (2,5). Eritrositler dolaşımında akım stresi ile ADP olarak trombositlerin agregasyonunu da artırır (5). Eritrositler ayrıca trombin oluşumunu da hızlandırır ve aktive trombositlerin biyokimyasal ve fonksiyonel yanıtlarını da güçlendirirler. Masif transfüzyon alan hastalarda Htc değerlerini %35'in üzerinde tutmanın eritrositlerin anılan fonksiyonları için eşik değer olduğuna inanılır (2).

- Masif kanamanın yarattığı koagülasyon bozukluğu travmalar ve elektif cerrahi işlemlerde aynı değildir. Travmalarda doku hasarının derecesi kontrollü değildir. Hastaneye gidene kadar sıvı ve kan transfüzyonu gecikir, Hastalar hastaneye ulaştığında çoğunda şok, doku hipoksisi ve asidoz gelişmiştir. Hipotermi derindir. Bu hastaların çoğu etkili sıvı, ES, TDP, TS transfüzyonlarına rağmen ölümler (2). Travma hastalarında özellikle de kafa travması geçirenlerde doku faktörlerinin ekstravazasyonu DIC'a yol açar. Vücut ısısı  $<34^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH}<7.1$ , yara ağırlığı skoru  $>25$ , sistolik kan basıncı  $<70$  mmHg olan hastaların %98'inde koagülasyon bozukluğu vardır (2). Elektif cerrahide ise doku hasarı kontrollüdür, kanama kontrollüdür, periferik ve santral venöz kataterler takılıdır, kristalloid, kolloid sıvılar gecikmeden verilebilir, kan hazırdır, şok ve asidozdan kaçınılabılır, vücut ve verilen kan ve sıvılar ısıtılır, koagülopati en çok dilüsyonel'dir, DIC oluşması çok azdır (2).

- Travmalar ve koagülasyon sistemi: Travma ile TF ortaya çıkar, artmış TF trombin oluşumunu ve fibrin oluşmasını artırır. Travma ile trombin oluşumu artar (4). Trombin oluşumu fibrinogen–fibrin oluşumuna, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve endotelde t-PA yapımının artmasına yol açar (4). Hipoksi ve asidoz bu bozuklukları daha da artırır (4). Organizma intravasküler trombüs oluşmasını önlemek için plasminojeni aktive ederek fibrinolitik aktivitesini artırır. Fibrinolizisin yeniden kanamaya yol açmasını önlemek için de (PAI)–1 seviyeleri artar. Bazan hemostatik aktiviteyi travma alanında kontrol etmek mümkün olmaz ve olay sistemik hale gelir. Yaygın endotel hasarı, kemik kırıklarında yağ embolisi ile koagülasyon faktörleri ve trombosit tüketimi artar. Doğal antikoagülan sistem (AT, PC, trombomodulin, tissue factor pathway inhibitor) travmanın değişik evrelerinde aktive olur, bu faktörlerin tüketimi ve/veya yıkımı artar. Yine ağır endotel hasarı ile tPA ve PAI–1 salınımları da artar. Bir de bunlara dilüsyon, hipotermi, asidoz gibi etkenler katılınca hemostaz iyice bozulur. İntravasküler sıvı

hacminin kaybı ve şok durumlarında hem asidoz hem de dolaşımın yavaşlaması ile koagülan, antikoagülan ve fibrinolitik aktivasyonun daha da artması sistemik koagülasyon bozukluğunu artırır (8). Travmalara bağlı kanamalarda fibrinolitik sistemin aktivasyonu önemli rol oynar. Özellikle travmadan sonraki erken dönemlerde plasminojenin kompetitif inhibitörü olan traneksamik asit tedavisi ile mortalitenin azaltıldığı gösterilmiştir (4). Acil servise başvurdıklarında travma hastalarının %25-35'inde koagülasyon bozukluğu olduğu saptanmıştır (7). İlk 24 saat içinde travma ile ilgili ölümlerin de %40-50'si kanama nedeniyle bu nedenle olur (6,7).

### **Masif Kanama (transfüzyon)'da koagülopatinin takibi (testler)**

#### **• Konvansiyonel tetkikler:**

- Her 5 – 7 ünite ES transfüzyonunda bir PT, aPTT, hematokrit, trombosit sayısı ve fibrinogen miktarı ölçümleri yapılmalıdır. INR (PT)  $\leq 1,5$  seviyesinde tutulmalıdır. Bu seviyeyi aşınca 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) verilmelidir. Erişkinde her ünite TDP koagülasyon proteini seviyesini %10 artırır. Fibrinogen seviyesi için kritik eşik değer 100 mg/dL dir. Fibrinogen seviyesi bu derece düşmüşse kriyopresipitat veya varsa virus inaktive fibrinogen konsantreleri kullanılmalıdır (3). Fibrinogen  $<50$  mg/dL değerlerde diffüz mikrovasküler kanamalar olur (1).
- PT ve aPTT ölçümleri trombin jenerasyonunu gösteren in vitro testlerdir. Koagülasyon olayının sadece bazı yollarını gösterirler. Plazma koagülasyon faktörlerinin aktivitelerini yansıtırlar. Ancak PT ve aPTT değerleri ile koagülasyon faktörleri arasındaki ilişki her zaman lineer değildir. Testin esası deney tüpünde pıhtılaşmayı başlatacak bir faktörle uyarının peşine fibrin oluşmasını optik olarak ölçmeye (plazmanın bulanıklaşması) dayanır (1). PT'nin sensitivitesi %88 ve spesifitesi %88 dir. aPTT'nin sensitivitesi %50, spesifitesi %100 dür. Bunun sebebi FVIII seviyesinin travma hastalarında akut faz reaksiyonu nedeniyle yükselmesidir (5). PT ve aPTT'nin yorumlanması da önemlidir. Örneğin uzamış aPTT mutlaka hipokoagülabileteyi göstermez, hiperkoagülasyon da uzamış aPTT sonucu verebilir. Kritik hastalarda

ve yoğun bakım hastalarında PT, aPTT, fibrinogen seviyesi gibi standart testler, hatta kanama riski ile tromboz riskini dahi ayıramazlar. Antitrombin ve protein C eksikliğine bağlı olarak trombin jenerasyonu düzelse bile PT ve aPTT uzamış olarak devam edebilir (halbuki mikro-vasküler kanama durdurulunca hastanın hemodinamik durumu stabilse testler uzamış bile olsa daha fazla pıhtılaşma faktörleri tedavisine gerek yoktur) (5). PT ve aPTT az miktarda trombin oluşur oluşmaz sonlandığı ve FXIII aktivitesi ile fibrin polimerizasyonu evresini ölçmediği için sadece PT ve aPTT ölçümü ile hemostatik trombüsün stabilitesini de ölçmek mümkün değildir (5). Bu testlerde hücresel elemanların koagülasyona etkisi ölçülemez. Bu testler sık kullanılsa da trombositler ile koagülasyon faktörlerinin in vivo etkileşimlerini göstermezler. Öte yandan bu testler hiperfibrinolizisi de göstermezler (1, 5). Bu nedenle masif kanamada kimi yazarlar herşeye rağmen bu testleri yeterli bulurken kimileri de faydasız ve güvenilmez bulmaktadır (1). Masif kanamada kan kaybı, hemodilüsyon, fibrinolizis, hipotermi ve pek çok metabolik bozukluklar gibi pek çok koagülasyon bozukluğu devreye girer. Bu durumda ne PT, ne de aPTT klinik koagülopati veya kanama durumlarını açıklayacak yeterli bilgi vermezler. Üstelik en iyi koşullarda bile bu testler için örneklerin alınmasıyla testlerin yapılması arasında zaman geçmektedir ki (en iyi merkezlerde bile bu süre lojistik nedenlerle 1 saati bulmaktadır) bu da test sonuçlarını etkilemektedir. Fibrinojen seviyeleri de her zaman fibrinojen aktivitesini değerlendirmekte başarılı olmayabilir. Örneğin kolloid (özellikle HES) transfüzyonu yapılanlarda kolloidin fibrin sağlamlaştırmasını bozması nedeniyle oluşan koagülasyon bozukluğu fibrinogen seviyesi ile belirlenemez (1).

- Koagülasyon testleri kanama devam ettiği sürece saatte bir yapılmalıdır. Hemoglobin > 7g/dL (mikrovasküler kanaması olanlarda >10g/dL), Trombosit > 50.000/mm<sup>3</sup> (kafa ve omurga travması olanlarda > 100.000/mm<sup>3</sup>), INR <1.5, fibrinojen > 1g/L, İyonize kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) >1.15 mmol/L, laktat <2 mmol/L, baz açığı <3mmol/L, pH >7.25, vücut ısısı >36°C tutulmalıdır (1).



## Viskoelastik Testler

- Tam kan örneğinden fonksiyonel olarak pıhtı oluşumu ve stabilitesini ölçmekte kullanılır (9,10). Tromboelastogram (TEG) pıhtıyı oluşturan fibrin ağ içindeki trombositlerin pıhtı oluşması ve lizisi sırasındaki etkileşimlerini de ölçer. Pıhtı oluşmaya başladığında çekme kuvveti artar, fibrinolisle pıhtı erimeye başladığında çekme kuvveti azalır. Rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) aynı esasa göre çalışır, fakat burada kap sabit durur iğne döner. ROTEM uygulaması konvansiyonel TEG'ye göre hem daha hızlı hem de daha güvenilir sonuç verir. Ayrıca pratik kullanımı daha basittir (11). Bu testlerde pıhtı oluşumu tavşan beyin tromboplastini kullanılarak hızlandırılabilir (EXTEM) veya hem ekstrenek aktivasyon hem de trombosit aktivitesini inhibe etmek üzere cytochalasin D kullanılmak suretiyle fibrin pıhtı oluşumunu ölçecek thromboelastometrik test (FibTEM) yapılabilir (7,11).
- Her iki test de tam kandan pıhtı oluşumu ve lizisini dinamik olarak ölçer. Bu ölçümde parametreler; ilk pıhtı oluşmasının süresi, pıhtının oluşma aktivitesi (pıhtı oluşmasının kinetiği), pıhtının maksimum sağlamlaştığı an, pıhtının erime (lizis) hızıdır. Bu ölçümlerin lineer indeksleri hesaplanarak bulunan değer koagülasyon indeksi olarak isimlendirilir (11). Her iki test de özellikle fibrinojen yetmezliği, FXIII eksikliği, hemofili ve fibrinolitik durumları göstermekte faydalıdır (5). Bu test özellikle travma ve karaciğer nakli merkezlerinde hemostaz anormalliklerini saptayıp, tromboembolik olaylardan korunma, pıhtılaşma faktörleri ve trombositlerin daha doğru kullanımını sağlamak için kullanılır (9,10). Ayrıca transfüzyonların TEG sonuçlarına göre yapılması hem daha doğru komponentlerin kullanılmasını hem de gereksiz transfüzyonlardan kaçınılmasını sağlar (7,8). Post-operatif dönemde kanaması devam eden hastalarda olayın koagülasyon bozukluğundan mı yoksa teknik nedenlerden mi olduğuna daha kolay karar verilip, gerekirse hastanın tekrar cerrahi düzeltme ameliyatına alınmasını sağlar (8).

- Tromboelastogram değerlendirmesinin şematik hali kadeh şeklinde bir grafiktir ve 3 bölgeden oluşur: 1. bölge (prekoagülasyon): Bu bölge koagülasyonun görünmeyen kısmını yansıtır. Yani ortamda pıhtı yoktur ve fibrin oluşumu için geçen süre anlamına gelmektedir. 2. bölge (koagülasyon): Koagülasyonun görünen kısmını yansıtır ve iki eğri arasındaki uzaklığın maksimum olduğu yer pıhtı oluşumunun tamamlandığının göstergesidir. 3. bölge (fibrinolizis): Oluşmuş pıhtının lizis'i yani parçalanması ile ilgilidir (5,11). TEG parametreleri: 1. R veya r, reaksiyon zamanı anlamına gelir ve ölçüme başlanıldığı andan iki eğri arasındaki mesafenin 1mm'ye ulaştığı ana kadar geçen süreyi gösterir. Fibrin oluşmasına kadar geçen süreyi gösterir. 2. K veya k: Pıhtı oluşum zamanı anlamına gelir ve pıhtının 20 mm'lik genliğe ulaşması için geçen zamanı gösterir. Hem trombin aktivitesi hem de fibrin oluşumu ile ilgilidir. 3. Alfa açısı: Yatay eksenenden ayrılan eğriden çizilen tanjant çizgisi ile yatay eksen arasında oluşan açıdır ve pıhtının maksimum güce ulaşma hızını gösterir. 4. Maksimum Amplitude veya genlik (MA): Pıhtının maksimum genliğini veya maksimum elastikiyetini yansıtır. Daha çok trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi ile ilgilidir. 5. LY30 ve LY60 değerleri: Maksimum genlik (MA) noktasına ulaşıldıktan sonraki 30. ve 60. dakikalardaki pıhtı genliğindeki azalmayı yansıtır (12). Pıhtı oluşmasındaki gecikme R zamanında uzama, trombin oluşmasında bozulma  $\alpha$  açısında azalma, pıhtı sağlamlığında bozulma ise MA açıklığında azalma ile karakterizedir bu da fibrinojen eksikliği ve/veya trombositopenilerde görülür (5,13). Sadece fibrinojen eksikliği veya fibrin polimerasyonunda azalmayı gösteren test FibTEM testinde MA'nın azalmasıyla anlaşılır (7).

## **Masif Kanamada tedavi**

Masif kanamada transfüzyonun ana komponentleri aşağıdaki gibidir.

- Transfüzyon (ES/TDP/TS) 1/1/1
- Faktör konsantreleri

- Fibrinogen
- DDAVP (Desmopressin, Minirin, Octostim )
- rFVIIa
- Anti-fibrinolitikler (Traneksamik asit)

### **Masif kanamalarda transfüzyon**

Yakın geçmişte iki litre kristaloid ve kolloid sıvı kullanımını sonrasında hemoglobin  $>10$  g/dl, trombosit  $>50.000/mm^3$  ve  $INR \leq 1.5$  olacak şekilde kan ürünü desteği sağlanmaktaydı. Ancak son yıllarda özellikle aşırı kristaloid kullanımının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Günümüzde ise ana amacı damar içi volümü normale getirmek olan kristaloid ve koloidal solüsyonların fazla kullanımı azaltmak amacıyla vasopressör ilaçlar ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

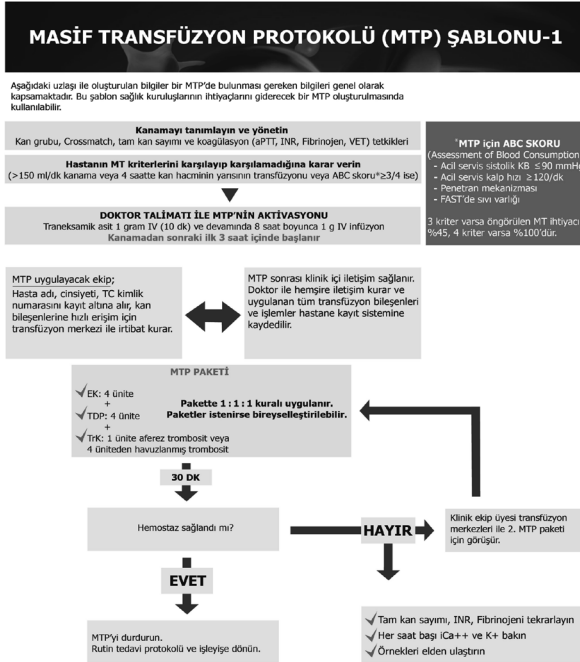
Literatürde merkezler arasında farklı kullanım oranları olmakla birlikte erken dönem bire bir oranında ES, taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit süspansiyonunun (TS) kullanımı (1ES, 1TDP, 1TS) ile sağ kalımın arttığı gösterilmiştir (14).

PROMMTT (the prospective observational multicenter major trauma transfusion) çalışmasıyla prospektif olarak ilk 6 saat içinde 2:1 oranından küçük ES ve TDP kullanımının daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu konudaki farklı verileri değerlendirmek amaçlı bire bir oranında ES, TDP ve TS'ye karşılık iki ES, bir TDP ve bir TS verilmesini değerlendiren PROPPR (pragmatic randomized optimal platelet and plasma ratios) çalışmasında ise 1:1:1 oranında ES: TDP: platelet kullanımının ilk 24 saatte kanamadan ölümü azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde 1:1:1 oranı önerilmektedir. (15).

MT gerektiren kanamalarda (bkz. Acil Transfüzyon) genellikle transfüzyon öncesi kan grubu, cross-match gibi testler için yeterli zaman olmadığından, hastanın kan grubu belirlenip uygun kan grubundan kan ürünü transfüzyonu yapılabildiği kadar O Rh (-) ES ve AB grubu TDP kullanılmalıdır. AB grubu TDP temin edilmesi toplumda AB grubunun az görülmesi nedeniyle önemli bir sorun olup, AB grubu TDP temin edilemediğinde A grubu kullanması gerekebilmektedir. O Rh (-) ES bulunmadığında O Rh (+) kullanımı için gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. Doğurganlık dönemindeki kadınlarda sonraki ge-

beliklerde fetusta oluşabilecek hemolitik reaksiyon açısından özellikle O Rh (-) ES kullanımı sağlanmalı, ancak Rh (+) kullanım gerekliliğinde Rh immünglobulin kullanımı için hastalar değerlendirilmelidir. Ayrıca saklanma süresinde oluşan fiziksel ve kimyasal değişimler ES'nin dokulara oksijen sunumunu azalttığından, 14 günden daha az depolanmış ES kullanılması önerilmektedir. TS aferez ile elde edilmeli, temin edilemediği durumlarda 6 donörden elde edilen random TS kullanılabilir. Standart MT protokollerinin hazırlanması ve trombosit sayısı  $< 50.000/mm^3$  veya fibrinojen düzeyi  $< 100-150 \text{ mg/dl}$  ise ilaveten TDP, TS, kriopresipitat veya fibrinojen verilmesi uygun bir yaklaşımdır (14). Bu protokoller için örnek, Hasta Kan Yönetimi Projesi web sitesinde yer alan güncel Taslak Hasta Kan Yönetimi Rehberi Modül 1'de verilmiştir. (Şekil 1-2) (16)

Şekil 1. MTP Taslağı



## Şekil 2. MTP aktifleştirme kriterleri

MASİF TRANSFÜZYON PROTOKOLÜ (MTP) ŞABLONU-2		
<p><b>Önerilen İlk Müdahaleler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intravenöz yol → 2 geniş (14 - 16 G) damar yolu vücutta santral venöz kateter açın</li> <li>- Kristaloit → İlk MTP paketi teslim edilene dek ve olabildiğince az verin</li> <li>- Lab → Tam kan, kan grubu, cross-match, İCa, kan gazı, koagülasyon testleri için örnek gönderin</li> <li>- Laboratuvara acil bilgisi verin</li> <li>- Hasta başı testleri (VET, kan gazı vs) isteyin</li> <li>- Monitörizasyon → ACT, SaO<sub>2</sub>, TA, EKG</li> <li>- Hipotermiden kaçınin, aktif ısıtma sağlayın</li> <li>- Asozdan koruyun / tedavi edin</li> <li>- Hipokalsemi varsa tedavi edin → CaCl<sub>2</sub> 1 g IV yavaş infüzyon</li> <li>- Acil durumlarda O Rh ( ) EK transfüzyonu (cross uyumu aranmaz) yapın.</li> <li>- Transfüzyon eşli olarak tek başına hemoglobini kullanmayın</li> </ul>	<p><b>Başlangıç Kanama Tedavisi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kanama odağını belirleyin</li> <li>- İlk önlemler           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kompresyon</li> <li>- Turnike</li> <li>- Sargı</li> </ul> </li> <li>- Cerrahi değerlendirme: Kanamayı durdurmak için erken cerrahi girişim veya angiograf</li> </ul> <p><b>Diğer Öneriler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Heparine bağlı kanama → Her 100 ünite heparin için 1 mg IV Protrombin</li> <li>- Warfarine bağlı kanama → 1500 IU Protrombin Kompleks Konsantrisi ve 10 mg IV vit K</li> <li>- von Willebrand hastalığı → DDAVP 0.3 mcg/kg IVx1</li> <li>- Rekombinant Faktör VIIa (90 mcg/kg) → Cerrahi ve hemostatik müdahalelere rağmen durdurulamayan kanamalarda</li> <li>- İntraoperatif cell salvage (kan kurtarma)</li> </ul>	<p><b>Önemli Konular</b></p> <p><b>İletişim çok önemli!</b> MTP başlanmasıyla beraber diğer ekip üyeleri ve departmanlar ile iletişim kurulmalıdır.</p> <p><b>Örneğin hızlı alınması</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Önceden ekip üyesi tarafından laboratuvara elden teslimi en güvenilir yoldur</li> <li>- Laboratuvarın telefon ile uyandırılması ve sonucuna en kısa sürede ulaştırılması gerekmektedir (Tam kan, INR, aPTT ve fibrinojen)</li> </ul> <p><b>Paket içeriği</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 İki paket (grup bilinmeyen)</li> <li>- 4 Ünite grup O EK, 4 Ünite grup AB TDP (EK'nın Rh Ag durumu yaş ve cinsiyete göre belirlenir.</li> <li>- 1 İki paket (grup bilinmeyen)</li> <li>- 4 Ü EK, 4Ü TDR</li> </ul> <p><b>Tüm üniteler grup spesifik ve uyumlu olmalı</b></p> <p><b>Bilgiler etkin kullanılmalı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hastanın spesifik ihtiyaçlarına göre paketler kan bankası ile görüşülerek talep/istenebilir</li> <li>- TK istenilmeli ve soğutulmalıdır.</li> <li>- Kullanılmayan kan bilgileri mümkün olan en kısa sürede kan bankasına gönderilmelidir</li> </ul> <p><b>Bilgileri takip edin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinik ekip transfüze edilen bilgileri takip etmeli ve MTP sonrasında hastanın kayıt sistemine kayıtlıdır</li> </ul>
<p><b>Kan Bileşen Replasmanının Temel Kuralları</b></p>		
<b>Ürün</b>	<b>Eşik Değer</b>	<b>Doz</b>
<b>Eritrosit</b>	Kanamalı, koagülopatisi olan hastalarda hedef Hb ≥100 g/L olması	Kanaması olmayan, stabil hastalarda Hb ≥70 g/L tutulması yeterlidir.
<b>TDP</b>	INR >1.5 ise	TDP 15 ml/kg verilmeli
<b>Trombosit</b>	Trombosit <50 × 10e9/L	1 Ü aferez TK verilmeli
<b>Fibrinojen</b>	Fibrinojen <1.5 g/L ise	10 ünite kriyopresipitat veya 4 gr fibrinojen konsantrisi verilmeli
<p><b>ACT:</b> Aktif çukardığı takibi  <b>aPTT:</b> Aktive parsiyel tromboplastin zamanı  <b>EKG:</b> EKG monitörizasyonu  <b>EKG:</b> Elektro Kardiyografi  <b>FAST:</b> Focused abdominal sonography for trauma  <b>Hb:</b> Hemoglobin</p>		
<p><b>INR:</b> Uluslararası normalizasyon oranı  <b>İCa:</b> İyonize kalsiyum  <b>REB:</b> Kan basıncı  <b>RI:</b> Pulsuymu  <b>MT:</b> Masif transfüzyon</p>		
<p><b>MTP:</b> Masif transfüzyon protokolü  <b>PT:</b> Protrombin zamanı  <b>TDR:</b> Tam donmuş plazma  <b>TK:</b> Trombosit konsantrisi  <b>VET:</b> Viskozelastik test</p>		

## Masif Kanamalarda Transfüzyon dışında kullanılan tedaviler

Koagülopatinin düzelmesine katkı sağlayabilecek fibrinojen konsantrileri, rekombinant faktör VIIa, faktör XIII ve antifibrinolitik ajanların yanında volüm genişletici olarak sentetik kolloidlerin kullanılmaktadır. Travmalı hastalarda yapılan randomize plasebo kontrollü CRASH-2 (a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients) çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında özellikle erken dönem traneksamik asit kullanılan olgularda mortalitenin azaldığı saptanmıştır (17). Traneksamik asitin özellikle jinekolojik operasyonlar ve post-partum kanamada etkili olduğu gösterilmiştir (18). Masif kanamalarda rekombinant faktör VIIa ile yapılan CONTROL (efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage) çalışmasında ciddi travmalarda etkili olmakla birlikte mortaliteyi etki-

lemediği ve tromboz riskini artırdığı gözlenmiştir (19). Rekombinant faktör VIIa, Taslak Hasta Kan Yönetimi Rehberi Modül 1’de travma hastalarında mortalite üzerine etkisi net olmadığından rutin olarak önerilmemekte; ancak kurtarılabılır hastalarda kontrolsüz kanama, kanamanın durdurulabilmesi için yeterli cerrahi ve radyolojik önlemlerin olmaması, yeterli kan bileşeni replasmanına karşın kanamanın devam etmesi durumlarında kullanılabileceği söylenmektedir (16). Dilüsyon ve koagülopatiyeye bağlı olarak azalmış fibrinojen düzeyli hastalarda fibrinojen konsantrelerinin kullanımının randomize olmayan çalışmalarda yararlı olabileceği bildirilmesine rağmen fibrinojen düzeyi değerlendirilerek kullanımının uygun olabileceği belirtilmektedir (20). Konjenital koagüstasyon bozuklukları ve oral antikoagulan kullanımına bağlı olarak gelişen şiddetli kanamalarda kullanılan protrombin kompleks konsantrelerinin masif kanamalı hastaların tedavisinde de etkili olabileceği bireysel uygulamalarda gözlenmesine rağmen, bu konuda henüz yeterli veri yoktur (21). Özellikle açıklanamayan cerrahi kanamalarda faktör XIII’ün az olduğunun gösterilmesi sonrası, yapılan çalışmalarda kanama kontrolünde faktör XIII kullanımının etkili olabileceği belirtilmekle birlikte klinik kullanımı için randomize çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (22).

### **Acil Transfüzyonlar (23)**

Transfüzyonun gecikmesi halinde hasta yaşamını tehdit eden durumlarda “standart transfüzyon öncesi testleri” yapılmadan kanın verilmesini ifade eder. Çok zorunlu olmadıkça (mutlak bir gereklilik yoksa) önerilmeyen bir transfüzyon şeklidir.

Öncelikle transfüzyonun ne kadar acil olduğunun belirlenmesi önemlidir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği terminoloji şu şekildedir.

Çok acil: Kanın temini 10-15 dakika içinde gerekli

Acil: Kanın temini 1 saat içinde gerekli

Öncelikli: Kanın temini 3 saat içinde gerekli

Acil transfüzyon gereken hasta için doktor tarafından doldurula-

çak istem formunda transfüzyonun ne kadar acil olduğu belirtilmelidir. Hastanın adı, soyadı, kan grubu bilinmeyebilir. Ancak, klinik adı, hastanın protokol numarası, istenen kan ünitesi, istem saati ve kanın istem zamanı (aciliyet seçimi) mutlaka yazılmalıdır. Hastaların doğru tespiti ve hatalara engel olmak için “hasta bilekliği-kol bandı” sistemi geliştirilmiştir. Bu bantta hastanın adı-soyadı, protokol numarası, servisin adı, biliniyorsa kan grubu yazılıdır. İstem yapan doktor formu imzalamalıdır, bu imza ile doktor acil kan çıkışı için hangi basamakların atlanacağını kabul etmiş ve sorumluluğu üstlenmiş olur. Kan örneklerinin alındığı tüplere, hasta adı ve protokol numarasının açık şekilde yazıldığı etiketler yapıştırılmalıdır. Kan örnekleri mümkünse tedaviye başlanmadan alınmalıdır.

Çok acil transfüzyon gereğinde örnek tüpüne kan alındıktan sonra 15 dakika içinde transfüzyon başlamalıdır. Bu hastalara kan grubu bakılmadan ve Cross Match (CM) yapılmadan O grubu Rh negatif eritrosit süspansiyonu verilir (acil transfüzyon yapılacaklarda hızlı CM yapılır). Bu nedenle acil transfüzyon gereken hastane kan bankalarında 2-6 ünite kadar O grubu Rh negatif eritrosit süspansiyonu (ES) stoklarda saklı tutulmalıdır. Daha güvenli, “grup spesifik ES” temin edilinceye kadar 2-10 ünite O grubu Rh negatif ES ve 4 ünite AB grubu taze donmuş plazma acilen verilebilir.

Eğer hastaya 5 üniteden daha fazla O RhD negatif eritrosit konsantresi transfüze edilmiş ise transfüzyona O RhD negatif eritrosit konsantresi ile devam edilir. Cross-match (CM) yapılmamış O grubu tam kan bu amaçla kullanılmamalıdır. Transfüzyon acil koşullarda yapılmış olsa dahi mevcut numune ile en kısa zamanda kan grubu tiplendirilir ve çapraz karşılaştırma yapılır. Çıkışı yapılan kan bileşenlerinin hortum segmentleri uygun koşullarda 7 gün saklanır. Transfüzyon Merkezi (TM), acil transfüzyonlarda transfüzyon öncesi uygunluk testleri yapılmadan bileşen çıkışı yaptığı durumları kan bileşeni üzerinde belirtir ve bu durumu kayıt altına alır.

**Mikrobiyolojik Tarama Testleri:** Stoklarda yeterli kan varsa acil olarak verilecek kanların mikrobiyolojik tarama testleri yapılmış olacağından sorun yoktur. Stokta kan yoksa: Transfüzyona başlamadan standart testlerin daha sonra yapılabilmesi için hasta ve donör (torba) kan örnekleri alınır. Yeni alınacak kana “membran ELISA tekniği”ne

dayalı hızlı tarama testleri uygulanır. Bu şekilde çıkışı yapılan kanların mikrobiyolojik testleri ayrıca rutin prosedürlere göre yapılır ve sonuçlar kayıt altına alınır.

Immediate Spin (Acil) Çapraz Karşılaştırma: Hasta serumu ile test edilecek olan her verici eritrositi için bir adet olmak üzere etiketlenmiş bir test tüpü hazırlanır. Her tüpe 2 damla hasta serumu eklenir. Verici eritrositlerinin her birine ait %2-5'lik serum fizyolojikte hazırlanmış süspansiyonlar kendilerine ait olan tüplere 1 damla olacak şekilde eklenir. Tüpler karıştırılır ve santrifüj edilir. Hemoliz veya aglütinasyon açısından değerlendirilir ve sonuçlar kayıt altına alınır

### **Kaynaklar:**

1. Levi M, Fries D, Gombotz H, Ph. Van der Linden, Nascimentiono B, Callum JL, Belisle S, Rizoli S, Hardy JF, Johansson PI, Samama CM, Grottke O, Rossaint R, Henny CP, Goslings JC, eusinger OM, Spahn DR, Ganter MT, Hess JRü Dutton RP, Scalea TM, Levy JH, Spinella PC, Panzer S, Reesink HW. Prevention and treatment of coagulopathy in patients re-ceiving massive transfusions. *Vox Sang.* 2011;101(2):154 – 174
2. Hardy JF, Moerloose P, Samama CM. e coagulopathy of massive trans-fusion. *Vox Sanguinis* 2005;89: 123-127
3. Steven Kleinman. Massive blood transfusion. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
4. Curry NS, Davenport RA, Hunt BJ, Stanworth SJ: Transfusion strategies for traumatic coagulopathy. *Blood Reviews* 2012; 26: 223-232
5. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010;113(5):1205-1219.
6. Meyer MAS, Odstrowski SR, Windelov NA, Johansson PI. Fibrinogen concentrates for bleeding trauma patients: what is the evidence. *Vox Sanguinis* 2011;101:185-190.
7. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using throm-



- boelastometry (ROTEM )-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care* 2010;14:R55.
8. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: An update. *Acta Anaesthesiol. Scand* 2010;54: 1039-1049.
  9. Neeral L Shah, Patrick G Northup, Stephen H Caldwell. Coagulation abnormalities in patients with liver disease. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
  10. Paul Harisson. Platelet function testing. [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
  11. Koray Ak, Nazan Atalan, Atike Tekeli, Selim İşbir, Ali Civelek, Nesrin Emekli, Sinan Arsan. Tromboelastografi ve kalp cerrahisinde kullanımı. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2008; 8: 154-62
  12. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI. e normal thromboelastogram and its interpretation. *Seminars in thrombosis and Hemostasis* 1995; 21: 7-13 (suppl).
  13. Johansson PI. Treatment of massively bleeding patients: introducing real-time monitoring, transfusion packages and thromboelastography (TEG®). *ISBT Science Series* 2007; 2:159-167.
  14. Sönmez M, Özbaş HM, Yüzbaşıoğlu Ş: Major kanamalarda transfüzyon stratejileri. *Hematolog dergisi (Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbı ve Aferez)* 2015;5 (1): 194-200
  15. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, Cohen MJ, Cotton BA, Fabian TC, Inaba K, Kerby JD, Muskat P, O'Keefe T, Rizoli S, Robinson BR, Scalea TM, Schreiber MA, Stein DM, Weinberg JA, Callum JL, Hess JR, Matijevic N, Miller CN, Pittet JF, Hoyt DB, Pearson GD, Leroux B, van Belle G; PROPPR Study Group. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Feb 3;313(5):471-82.
  16. [https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/dokumanlar/rehberler/Modul1\\_Kritik\\_Kanama\\_Masif\\_Transfuziyon.pdf](https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/dokumanlar/rehberler/Modul1_Kritik_Kanama_Masif_Transfuziyon.pdf)
  17. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnettson L. et al. e CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and

- economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess*. 2013; 17: 1-79.
18. Roberts I, Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115:220-221
  19. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB et al. CONTROL Study Group Results of the CONTROL Trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*. 2010;69:489-500
  20. Warmuth M, Nad P, Wild C. Systematic review of the efficacy and safety of fibrinogen concentrate substitution in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56: 539-548
  21. Pabinger FI. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2008; 122: 19-22
  22. Wettstein P, Haerberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K. et al. Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg*. 2004; 99: 1564-1569
  23. TKMTD Temel Kurs Kitabı, 2021

**BÖLÜM 5**  
**HASTA KANI YÖNETİMİ**

# HASTA KANI YÖNETİMİ

## HASTA KANI YÖNETİMİ

Transfüzyonunun yaşam kurtarıcı olduğu, sayısız insanın yaşamını modern transfüzyon uygulamalarına borçlu olduğu ve günümüzde kanser teravilerinden organ nakillerine kadar pek çok uygulamanın transfüzyon sayesinde mümkün olduğu kesindir. Öte yandan transfüzyon fazla düşünülmeden, her hekim tarafından sık, hatta gereğinden sık yapılan bir uygulama haline gelmiştir. Yıllar içinde transfüzyonun bildiğimiz klasik transfüzyon reaksiyonlarına / komplikasyonlarına ek olarak doğrudan transfüzyonla ilişkili gözükmeyen sepsis, strok, tromboemboli, miyokard infarktüsü, akut böbrek yetmezliği, ARDS, çoklu organ yetmezliği, cerrahi alan enfeksiyonu, yara iyileşmesinde gecikme, hastanede yatış süresinde uzama, genel mortalite ve morbidite gibi pek çok istenmeyen klinik problemde bağımsız bir risk faktörü olduğu, yani dolaylı yan etkileri olduğu anlaşılmıştır. Otolog transfüzyonda yan etkilerin büyük çoğunluğunun görülmediği bilinmektedir. Bu arada anemiye, hipovolemiye ve hipoksiye yönelik kompensatuvar mekanizmalarımızın fizyolojinin daha iyi anlaşılması, gerek doku oksijenasyonu gerekse koagülasyon sistemini çok daha iyi ve hızlı değerlendirebileceğimiz laboratuvar yöntemlerinin geliştirilmiş olması çok daha geniş ve güvenli bir aralıkta hareket edebilmemizi sağlamıştır. Eskiden olduğu gibi en ufak bir kayıpta transfüzyona başvurmamıza gerek olmadığı anlaşılmıştır. Yehova Şahitleri gibi transfüzyonu kabul etmeyen hastalarda transfüzyonsuz başarıyla gerçekleşen ameliyatlara dair çok sayıda yayın bunu desteklemektedir. Bu hastalarda kullanılan kan koruyucu uygulamalar neden diğer hastalarda da uygulanmasın? Büyük çaplı klinik araştırmalar ve meta analizler de transfüzyon eşiklerinin düşürülebileceğini göstermiş ve sonuçta transfüzyon endikasyonları ve eşikleri güncellenerek rehberlerde yerini almıştır. Buna rağmen 30 yıl önceki çalışmalara benzer şekilde günümüzde de farklı ülkelerden yapılan çok sayıda çalışma, benzer özellikteki hastalara aynı ameliyat için çok farklı oranlarda transfüzyon yapıldığını göstermektedir. Oysa hastaların özellikleri aynı, ameliyat aynı ise transfüzyon alan hasta oranlarının, yapılan transfüzyon sayılarının birbirine çok yakın olması

beklenir. Bu da transfüzyonun fazla düşünülmeden yapıldığını, hasta değil daha çok hekime bağlı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Günümüzde kan bankalarının yaygınlığı ve hekimin kana kolay ulaşabilmesi tek kaynağı insan olan kanın temininin gerçekte zor ve pahalı olduğu gerçeğini unutturmamalıdır. Transfüzyonlar sağlık hizmetlerine ciddi bir mali yük getirmekte, üstelik kan güvenliğini artırmaya yönelik uygulamalar nedeniyle maliyeti de sürekli artmaktadır.

Transfüzyon pek çok yönüyle antibiyotik kullanımına benzetilebilir. Antibiyotiklerde direnç sorununun ortaya çıkması sonucunda antibiyotiklerin akılcı kullanımının gündeme gelmesi gibi, transfüzyonun istenmeyen etkilerinin anlaşılması ile transfüzyon endikasyonları da tekrar değerlendirilmeye ve kısıtlanmaya başlanmıştır. Transfüzyon endikasyonları güncellenmiş ve kanıta dayalı rehberler yayınlanmış olsa da bunlar uygulamaya yeterince yansımamış, gereksiz antibiyotik kullanımı gibi, gereksiz transfüzyonlar önemli bir sorun olmayı sürdürmüştür. Enfeksiyonların önlenmesine yönelik uygulamaların en az tedavi, yani antibiyotik kullanımı kadar önemli olmasının transfüzyon tıbbındaki karşılığının "Hasta Kanı Yönetimi (HKY)" olduğu söylenebilir. HKY bir yandan transfüzyonların güncel rehberlere uygun olarak yapılmasıyla gereksiz transfüzyonları önlemeyi hedeflerden, bir yandan da özellikle hastanın transfüzyon ihtiyacını önlemeye/azaltmaya yönelik bütüncül tıbbi yaklaşımları öne çıkarır.

Bu süreçte olgunlaşan ve uygulanmaya başlanan HKY 2000'li yılların başından itibaren bazı ülkelerde yavaş yavaş yaygınlaşmaya başlamıştır. Sonuçta Dünya Sağlık Örgütü de 2010 yılında transfüzyonun istenmeyen etkileri, maliyeti, kan teminindeki güçlükler, hastaların transfüzyon gereksinimlerinin basit yaklaşımlarla azaltılabilir olması gibi, yukarıda kısaca özetlenen başlıklara dikkat çekerek tüm sağlık hizmetlerinde HKY'ne uygun şekilde düzenlemelerin yapılması gerektiğini duyurmuştur.

### **Hasta Kanı Yönetiminin Bileşenleri**

HKY uygulamalarının tıbbi disiplinlere göre özelleşen teknik detayları olmakla birlikte burada bu detaylara girilmemiş, genel prensipler özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalar tüm ülkelerde en fazla uygunsuz transfüzyonun elektif cerrahi hastalarına yapıldığını ve en fazla kullanılan ürünün de eritrosit süspansiyonu (ES) olduğunu gösterdiğinden, HKY günümüzde tüm disiplinlerde gündemde olsa da başlangıçta özellikle kardiyovasküler ve ortopedik cerrahi olmak üzere elektif cerrahi hastalarını hedeflemiştir. Elektif cerrahiye hazırlanan hastalara ameliyat öncesinde, sırasında ve sonrasında yapılacaklar üç alana yönelik olarak düzenlenmiştir: Birincisi hastanın kendi kan rezervini maksimumda tutmak, yani hemopoezis, ikincisi kan kaybını minimize etmek, üçüncüsü de hastanın kan kaybını tolere etmesini sağlayacak kompensatuar mekanizmalarını optimumda tutmak için yapılması gerekenleri içerir (Tablo 1).

Tablo 1: Elektif cerrahi için Hasta Kan Yönetimi uygulamaları

Tablo 1: Elektif cerrahi için Hasta Kan Yönetimi uygulamaları			
	HEMOPOEZİS	KANAMA	TOLERANS
Preoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anemi yönünden değerlendirme</li> <li>-Nedene yönelik tedavi</li> <li>-Yetersiz demir depolarının tamamlanması (beslenme, demir, folik asit, eritropoetin)</li> <li>-Preoperatif otolog donasyon?</li> <li>-DÜZELTİLMEMİŞ ANEMİ ELEKTİF CERRAHİ İÇİN KONTRENDİKASYONDUR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kanama riskinin değerlendirilmesi (özgeçmiş, soygeçmiş, tetkikler)</li> <li>-İlaçların gözden geçirilmesi (antiplatelet, antikoagülan )</li> <li>-İyatrojenik kan kaybının azaltılması (tetkik kanlarının azaltılması)</li> <li>-Cerrahi prosedürün iyi planlanması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hastanın fizyolojik rezervinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi</li> <li>-Beklenen kan kaybı ile hastanın tolerans sınırının karşılaştırılması</li> <li>-Hastaya özel kan koruyucu planlama yapmak</li> </ul>
İntraoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hematolojik optimizasyon sağlandıysa cerrahiye izin verilir</li> <li>-DÜZELTİLMEMİŞ ANEMİ ELEKTİF CERRAHİ İÇİN KONTRENDİKASYONDUR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Titiz bir hemostaz ve cerrahi teknik</li> <li>-Kanama önleyici cerrahi</li> <li>-Kanama önleyici anestezi</li> <li>-Otolog transfüzyon</li> <li>-Farmakolojik-hemostatik ajanlar</li> <li>-Normotermi sağlanması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Kalp debisini optimize etmek</li> <li>-Ventilasyon ve oksijenasyonu optimize etmek</li> <li>-Kanıtı dayalı transfüzyon stratejileri uygulamak</li> </ul>
Postoperatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eritropoezin stimülasyonu (beslenme, demir, folik asit, eritropoetin gibi)</li> <li>-Anemiye yol açabilecek ilaç etkileşimlerine dikkat edilmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Postoperatif kanamanın takibi ve önlenmesi</li> <li>-Normotermi sağlanması</li> <li>-Otolog transfüzyon</li> <li>-İyatrojenik kan kaybının azaltılması</li> <li>-Hemostaz ve antikoagülasyon yönetimi</li> <li>-İlaç yan etkilerine dikkat etmek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anemiye toleransı optimize etmek</li> <li>-Doku oksijenasyonunu arttırmak</li> <li>-Oksijen tüketimini azaltmak</li> <li>-Enfeksiyonların önlenmesi ve hızlı tedavisi</li> <li>-Kanıtı dayalı transfüzyon stratejileri uygulamak</li> </ul>

Bu nedenle HKY'nin birbirine bağlanan üç sacayağından oluştuğu ifade edilir (1).

ES'nin en sık kullanım nedeni de anemidir. Nedeni kanama veya hastalıklar olabilir. Etyolojisi saptanarak hematolitik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Anemide transfüzyon sadece akut gelişen ve ciddi hipoksi bulgularına yol açan olgular için söz konusu olabilir. Elektif cerrahiye hazırlanan bir hastada anemi saptanması HKY'nin alanına girer. Çünkü hastaların 1/2-1/4'ünün ameliyata anemik şekilde alındığı, bunun transfüzyonları 2-3 misli arttırdığı ve morbidite ve mortalitenin preoperatif anemik olmayanlara göre belirgin derecede yüksek olduğu bilinmektedir. HKY'de ilk ve en önemli basamak, preoperatif aneminin önlenmesidir. Sadece anemi değil, demir depoları da kontrol edilmeli ve yetersiz ise anemi olmasa da demir replasmanı yapılmalıdır. Tedavi için yeterli süre kalması amacıyla anemi ve demir depolarının değerlendirilmesi ameliyattan en az dört hafta önce yapılmalıdır. HKY'de anemi elektif cerrahi açısından bir kontrendikasyon kabul edilir ve anemisi düzeltilmeyen, demir depoları doldurulmayan hastalar ameliyata gönderilmez. Ameliyatın planlanan süresi seçilecek tedaviyi belirler. Sürenin kısıtlı olması durumunda i.v. demir kullanılır, hatta eritropoetin de gündeme gelebilir. Ameliyatta beklenen kan kaybı fazla olan hastalara, anemileri olmasa da benzer hematolitik ilaçlar verilerek eritrosit volümleri yükseltilebilir ve transfüzyon almaları önenebilir veya azaltılabilir. Deneyimler cerrahiye hazırlanacak hastalara yönelik özel anemi polikliniklerinin oluşturulmasının başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir. Preoperatif anemiye yaklaşım ile ilgili algoritmalar geliştirilmiştir (2-4). Ülkemizde elektif cerrahi planlanan hastaların anemilerinin transfüzyonla düzeltip hemen ameliyata alınması eğilimi son derece yanlış ve kesinlikle önlenmesi gereken bir uygulamadır.

HKY ile otolog transfüzyonun önemi artmıştır. Tüm otolog transfüzyon yöntemlerinin yeri olsa da, hastaların anemik olarak ameliyata girmesi istenmediğinden özellikle hastanın ameliyatta kaybettiği kanın geri kazanılıp transfüze edilmesi (hücre kurtarma - cell salvage) uygulamaları öne çıkmaktadır. Akut normovolemik hemodilüzyon da kullanılabilir. Preoperatif otolog donasyonda hastanın kanının ameliyattan bir süre önce torbalanıp ameliyata kadar depolanması, hastanın ameliyata anemik girmesine yol açabileceğinden endikasyonları daha sınırlıdır.

Vücut ısısının 1-2 derece düşmesi, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivitelerinde önemli kayıplara yol açarak kanamayı arttırdığından gerek ameliyat, gerekse sonrasında hastanın ısıtılması, yani normotermik tutulması çok önemlidir. İnfüzyon sıvılarının ısıtılması, acil servis, yoğun bakım ve özellikle de ameliyathanelerde normotermi sağlamak için uygun battaniye vb malzemelerin bulunması gerekir.

Hastalardan alınan tetkik kanlarının önemli volümlere ulaştığı ve hastaları anemik hale getirebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle iyatrojenik kan kaybını azaltmak için çok az kan ile çalışabilen sistemlerin veya bazı noninvaziv yöntemlerin kullanılması da HKY'nin önerileri arasındadır. En az bu sistemler kadar önemli bir konu hekimlerin bilinçli ve iyi düşünerek tetkik istemeleridir. Gereksiz tetkik istemelerinden ne kadar çok olduğu iyi bilinmektedir.

Transfüzyon gereksiniminin ve hangi komponentin verilmesi gerektiğinin doğru belirlenmesi gerektiğinden sadece hemoglobin (HGB) değil, doku oksijenasyonunu daha iyi gösteren parametreler (kan gazları vs gibi) kullanılmalıdır. Koagülasyon sisteminin değerlendirilmesinde tromboelastometri (ROTEM) / tromboelastografi (TEG) gibi yatak başı yöntemlerin kullanılmasının replasman tedavilerinin daha doğru ve hızlı yapılmasını sağladığı, böylece transfüzyon miktarının azaldığı gösterilmiştir. Özellikle acil servis, yoğun bakımlar ve ameliyathanelerde bunların kullanılmasını önerilmektedir.

Ameliyat sırasında kan kaybını azaltacak uygulamalar önemlidir. Hekimlerin bu yönden eğitilmeleri ve mümkün olduğu kadar kanamasız ameliyat yapma kültürünün yerleşmesi gerekir. Yapılabileceklerden bazıları hastaya lokal venöz basıncı azaltacak pozisyon verilmesi, mümkünse genel yerine lokal anestezi yapılması, intraoperatif kontrollü hipotansiyon (hipotansif anestezi) uygulaması, turnike uygulanması, titiz cerrahi teknik, koterizasyon, damar ligasyonları, doku yapıştırıcılarının (fibrin glue vs), traneksamik asit, aprotinin, rekombinant FVIIa gibi kanama durdurucu ajanların kullanılması olarak örneklenebilir.

HKY'de "tek ünite ES" politikası geçerlidir. Bir ünite ES verildikten sonra hasta tekrar değerlendirilir, ikinci ünite için kriterler bellidir ve zorunlu olmadıkça verilmez. "Why give two, when one will do / Biri yetiyorsa iki vermeye ne gerek var" sloganı bunu ifade eder.

Örneklenen transfüzyonu azaltıcı/önleyici yaklaşımlar her hasta ve



ameliyat türü için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Her yöntem, her hasta için uygun olmayabilir, ancak her hasta için bunların en azından birkaçının uygulanabileceği kesindir.

Yukarıda örnekler verilen temel yaklaşımlara bakıldığında yepyeni bir yöntemin veya bu amaçla geliştirilmiş yeni bir tekniğin (aşağıda bahsedilecek bir yazılım dışında) söz konusu olmadığı dikkati çekecektir. HKY, önceliğimizin hastaya zarar vermemek olduğunu tekrar hatırlatan, hastaya bütüncül yaklaşımdan ibaret, tıbbi bir kültürdür.

HKY'nin yerleşmesi için en önemli unsur eğitimidir. Lisans düzeyinde başlamalı, uzmanlık eğitimi ve sonrasında meslek içi eğitimler şeklinde süreklilik göstermelidir. Günümüzde her tıp disiplini için kanın klinik kullanımı ile ilgili güncel rehberler zaten mevcuttur ve kolayca ulaşılabilir durumdadır. Buna rağmen transfüzyon uygulamalarda olması gereken noktaya bir türlü gelinebilmiştir. Aslında ilgili konular tıp müfredatı içinde yer alsın da bir bütün olarak algılanmamakta, ilişkilendirilmemekte ve gerektiği şekilde davranışlara yansımamaktadır. Bu nedenle konunun tek bir başlık altında bir bütün olarak ele alınması tıbbi kültür olarak yerleşmesinde önem taşıyabilir.

Transfüzyon kararını veren hekimler HKY'nde birincil derecede etkilidir. Ancak HKY uygulayan merkezlerde bile hekimlerin önemli açıkları bulunmaktadır. Örneğin HKY'den haberdar Avrupa ülkelerinde üniversite hastaneleri hekimlerini irdeleyen bir çalışma hekimlerin %90'ının hastaların preoperatif hemoglobininin ölçtüğünü, ancak %24'ünün preoperatif anemi ile postoperatif mortalite ve morbidite ile ilişkisini bilmediğini, %63'ünün preoperatif anemiyi tedavi etmediğini, edenlerin de %55'inin sadece derin anemi varsa tedavi verdiğini, üstelik tedavi olarak %38'inin transfüzyona başvurduğunu göstermiştir (5). Yine aynı çalışmada preoperatif demir eksikliğini tedavi edenlerin oranı ise son derece düşük bulunmuştur. Oranlar açısından ülkeler arasında önemli farklılıklar olduğu görülmüş, HKY geçmişi diğerlerine göre çok daha kısa bir geçmişe sahip İtalya en başarılı sonuçlarla öne çıkmıştır. İtalya'da HKY'nin yasal düzenlemelerle desteklendiğini belirtmek gerekir. Sağlık otoritelerinin HKY'nin ne olduğunu ve yararlarını anlaması son derece önemlidir, ancak yeterli değildir. HKY'nin ulusal bir politika kapsamında ele alınması ve yasal desteğin de oluşturulması gerekir.

Deneyimler eğitim ve rehberlerin yeterli olmadığını, sınırlayıcı ve denetleyici ek yöntemlere gerek olduğunu göstermiştir. Bu amaçla özel yazılımlar geliştirilmiştir (6, 7). Örneğin hasta için kan istemi yapıldığında sistem hastanın transfüzyon kararında etkili olan en son parametreleri değerlendirilmekte, parametreler transfüzyon için rehberlerin belirlediği eşik değerin üzerindeyse kan istemine izin vermemektedir. İlk uygulamalar hekimin transfüzyon kararında ısrarlı olması durumunda hemen ilgili konsültanla iletişime geçmesi, bir yandan anında sözel eğitim, bir yandan da geçerli bir neden varsa sistem üzerinden blokajın kaldırılması şeklinde iken bugün işletim sistemlerinde bu aşama da yazılım üzerinden gerçekleşmektedir. Uygunsuz bir kan talebi yapıldığında hekim aynı ekrandan neden uygunsuz olduğu bilgisine, ilgili literatür veya rehberlere bir tıkla ulaşabilmektedir. Buna rağmen kan istemini sürdürmek isterse ilgili alana gerekçeyi belirterek yine bir tıkla blokajı açabilmekte ve transfüzyonu gerçekleştirebilmektedir. Bu arada tüm veriler hastane enfeksiyonları veya antibiyotik kullanımı için geliştirilen yazılımlarda olduğu gibi depolanmakta ve işlenmektedir. Gerek hekim, gerek klinik, gerekse ameliyat türü (veya diğer klinik tanımlar) bazında kimin ne kadar uygun, ne kadar uygunsuz transfüzyon yaptığı (örneğin ES için hangi HGB düzeylerinin kullanıldığı gibi) ve gerekçeleri takip edilebilmekte, bu veriler belli periodlarda yönetim, ilgili hekim ve kliniklerle paylaşılmaktadır. Transfüzyonların bu şekilde sürveyansının ve verilerin paylaşılmasının hekim ve kliniklerde otokontrolü, yönetsel olarak da düzeltilecek alanları belirlemekte ve sorunları gidermede son derece etkili olduğu görülmüştür. Bugün gelinen noktada bu yazılımlar HKY'nin olmazsa olmazı olarak kabul edilmektedir.

Bazı ülkelerde hemovijilans hemşirelerine veya enfeksiyon kontrol hemşirelerine benzer şekilde, sadece bu alanda çalışan "Patient Blood Management Practitioner" adıyla tanımlanmış sağlık profesyonelleri de görev almaktadır.

HKY multidisipliner yaklaşım gerektirir ve sağlık hizmeti yöneticilerinin sahip çıkması şarttır. HKY'ne nasıl başlanacağı, nasıl yapılandırılacağı, öncelikler ve sonuçlar ülke ve hastanelere göre değişir. HKY ile ilgili her bir uygulama önemli ve etkilidir. Ancak deneyimler, eğitim, preoperatif aneminin düzeltilmesi ve kontrol/sürveyans sağlayan yazılım desteğinin en önemli üç unsur olarak öne çıktığını göstermektedir.

## Hasta Kanı Yönetiminin Programlarının Sonuçları

HKY'nin transfüzyon sayılarını 1-2 yıl gibi kısa sürelerde en az %30-40 azaldığı, önemli miktarda para tasarrufu sağladığı, hastaların hastanede yatış süreleri, morbidite ve mortalitelerinde önemli oranlarda düşüşe yol açtığını gösteren çok sayıda çalışma ve meta analiz yayınlanmıştır (8-10). Sadece ekonomik açıdan değil daha önemlisi tıbbi açıdan hastalar lehine bir yaklaşım olduğu kanıtlanmıştır. HKY uygulamaları gerek sağlık hizmetleri ile ilgili standartlarda, gerekse akreditasyon kuruluşlarının performans göstergelerine de eklenmektedir.

HKY uygulamaları henüz bu adı almadan Hollanda'da 2000'lerin başında başlamıştır. Kavramın ortaya çıkışı ve geliştirilmesinde öncü rol oynayan disiplin anestezi olmuştur. HKY terimini ilk kez kullanan 2005'de Avustralya'da Hematolog Prof. Dr. James Isbister'dir. Zorunlu hale getiren ilk ülke de 2008 yılında Avustralya'dır. Takiben başta Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri olmak üzere artan bir hızla yayılmıştır. Farklı merkez veya ülkelerin deneyimleri ile ilgili yayınlar yeni başlayacaklar için yol gösterici olabilir. HKY konsepti doğrultusunda hazırlanmış ve sürekli güncellenen ilk rehberler Avustralya'nın ulusal rehberleridir (11). Kolayca ulaşılabilen bu rehberler pek çok ülke için örnek oluşturmuştur. Günümüzde farklı ülkelerin ve farklı uzmanlık alanlarının giderek artan sayıda uzlaşa kararları veya rehber niteliğinde dokümanlarına ulaşmak mümkündür (12-14) HKY'nin sağladığı kazanımlar net bir şekilde ortaya çıktıkça uygulama alanları kendiliğinden giderek genişlemiş, sadece elektif cerrahide değil, transfüzyon yapılan tüm alanlarda tartışılmaya ve bazılarında uygulanmaya başlanmıştır.

Avrupa Komisyonu HKY'ni uygulamaya koymaya yönelik olarak 2017'de hem sağlık otoritelerine, hem de hastanelere yönelik iki rehber yayınlamıştır (15, 16). Uluslararası bir rehber oluşturmak, öneriler için kanıt düzeylerini incelemek, öncelikli alanları belirlemek ve netür çalışmalara ihtiyaç olduğunu tartışmak için 2018'de Frankfurt'ta çok sayıda ülkeden katılımın olduğu önemli bir konsensus konferansı gerçekleştirilmiştir (17). HKY önce gelişmiş ülkelerde başlamışsa da, kaynakları sınırlı ülkelere de belki de daha yararlı olacağı öngörülebilir.

## Ülkemizde Hasta Kan Yönetimi

Ülkemizde ilk olarak Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği ile Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği HKY'ni kongrelerde ve değişik illerde düzenledikleri sempozyum, seminer veya eğitim programları ile gündeme taşıyarak bir farkındalık oluşturmuşlardır. Bazı hastanelerde bireysel çabalar ile bazı uygulamalar başlamıştır. Yol haritasının sağlıklı bir şekilde planlanabilmesi için öncelikle ülke çapında transfüzyon alışkanlıkları ile ilgili verilerimizin toplanması, değerlendirilmesi, düzeltilecek alanların ve hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir. Ülkemizde bazı tek merkezli çalışmalar yayınlanmışsa da Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği'nin gerçekleştirdiği çalışma şu ana kadar ülkemizden yayınlanan en geniş katılımlı çalışma olup, 61 hastaneye ait 6121 hastayı kapsamıştır (18). Bu çalışmada preoperatif aneminin transfüzyon ve pulmoner komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu, ileri yaşlarda anemi sıklığı ve transfüzyon miktarının belirgin olarak arttığı görülmüştür. Preoperatif aneminin nedenine yönelik tetkik ve anemi tedavisinin hastaların sadece %0,1-1,3'üne yapıldığı, HGB eşik değerlerine göre preoperatif, intraoperatif ve postoperatif transfüzyonların sırasıyla %99, %23 ve %43'ünün gereksiz olduğu, transfüzyon eşiği olarak tüm rehberlerin önerilerine aykırı olarak 9-10 g/dL gibi yüksek HGB değerlerinin halen yaygın olarak kullanıldığı saptanmıştır. Transfüzyon alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında transfüzyon alanlarda mortalite, beklenmeyen yoğun bakım yatışı, hastanede yatış süresi, pnömoni, pulmoner emboli, strok, miyokart infarktüsü, akut böbrek yetmezliği, enfeksiyon, majör kardiyak komplikasyon, majör pulmoner komplikasyon ve postoperatif morbidite anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (her birinde  $P<0.001$ ). Sadece bu çalışmanın sonuçları bile ülkemizde HKY'ne ne kadar ihtiyaç duyulduğunu göstermeye yeterlidir.

HKY artık ülkemizin gündemine girmiştir, farklı disiplinler tarafından ele alınmaya başlanmıştır. Örneğin Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği ile Türk Kardiyoloji Derneği 2019 yılında "Hasta Kan Yönetiminde Ortak Görüş" kitabını yayınlamıştır (19). Bu kitapta teknik detaylara ulaşmak mümkündür.

Ülkemizde Avrupa Birliği destekli “Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi”nin bir parçası olarak HKY’nin ülke çapında uygulanmaya konmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ulusal düzeyde hastane ve kan merkezlerine ait veriler anketler aracılığı ile toplanmış, ancak henüz paylaşılmamıştır. Avustralya’nın ulusal rehberleri temel alınarak aynı konseptte taslak ulusal rehberler hazırlanmıştır. “Kritik kanama ve masif transfüzyon”, “Perioperatif”, “Dahili hastalıklar”, “Yoğun bakım”, “Gebelik ve doğum”, “Yenidoğan ve pediatri” şeklinde 6 modül olarak düzenlenmiş olan taslak rehberlere <https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr> içinden ulaşmak mümkündür (20).

## **Sonuç**

Hastanın prognozunu iyileştirmek amacıyla HGB düzeyini ve he-mostazı optimize eden, kan kaybını minimeleyen kanıta dayalı medikal ve cerrahi yaklaşımların doğru ve zamanında uygulanması şeklinde özetlenebilecek bilimsel bir hekimlik sanatı olan HKY’nin hekimlerce “iyi tıbbi uygulama” kültürü olarak benimsenmesi gerekir. HKY bilinçli bir organizasyon gerektiren, multidisipliner bir yaklaşımdır. Ancak tek yüklenici hekim değildir. Sağlık otoritelerinin sorumluluğunda hastanenin / ülkenin koşullarına göre bir program, yasal düzenlemeler ve uygun altyapının hazırlanması gerekir. Transfüzyon alışkanlıkları bilinmeli, düzeltilecek alanlar belirlenmeli, ülke çapında merkezi politikalarla kararlı bir şekilde uygulamaya konmalıdır. Hastaya olan yararları yanında ülke ekonomisine de katkı sağlayacaktır. Diğer ülke deneyimlerine bakıldığında kan ihtiyacımızda en az %30 bir azalma sağlayacağı rahatlıkla öngörülebilir. HKY’nin önemi kan temininin sorun haline geldiği Covid-19 pandemisinde bir kez daha anlaşılmıştır.

## **Kaynaklar:**

1. Isbister JP. The three-pillar matrix of patient blood management – An overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27(1):69-84.

2. Mosieri C, Chandler D, Reed DS, Craig MK, Hyatali F, Kallurkar A et al. Managing preoperative anemia: Evolving concepts and strategies for improving patient outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(2):183-197.
3. Burton BN, A'Court AM, Brovman EY, Scott MJ, Urman RD, Gabriel RA. Optimizing Preoperative Anemia to Improve Patient Outcomes. *Anesthesiol Clin* 2018;36(4):701-713.
4. Abeysiri S, Chau M, Richards T. Perioperative Anemia Management. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(1):8-16.
5. Manzini PM, Dall'Omo AM, D'Antico S, Valfre A, Wikman A, Fiscer D et al. Patient blood management knowledge and practice among clinicians from seven European university hospitals: a multicentre survey. *Vox Sang.* 2018;113(1):60-71.
6. Goodnough LT, Baker SA, Shah N. How I use clinical decision support to improve red blood cell utilization. *Transfusion.* 2016;56(10):2406-2411.
7. Staples S, Salisbury RA, King AJ, Polzella P, Bakhishli G, Stavres J et al. How do we use electronic clinical decision support and feedback to promote good transfusion practice. *Transfusion.* 2020;60(8):1658-1665.
8. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347-1358.
9. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Choirapoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management Blood Transfus. 2019;17(1):16-26.
10. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C et al. Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;269(5):794-804.
11. Avustralya ulusal HKY rehberleri: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>
12. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac

- Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), 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(1):88-120.
13. Meybohm P, Richards T, Isbister J, et al. Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation. *Transfus Med Rev*. 2017;31(1):62-71.
  14. Filipescu D, Bănăţeanu R, Beuran M, Burcoş T, Corneci D, Cristian D et al. Perioperative Patient Blood Management Programme. Multidisciplinary recommendations from the Patient Blood Management Initiative Group. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2017;24(2):139-157.
  15. European Commission, Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency, Nørgaard, A., Kurz, J., Zacharowski, K., et al., Building national programmes on Patient Blood Management (PBM) in the EU : a guide for health authorities, Publications Office, 2017, <https://data.europa.eu/doi/10.2818/54568>
  16. European Commission, Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency, Gombotz, H., Kastner, P., Nørgaard, A., et al., Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU : a practical implementation guide for hospitals, Publications Office, 2017, <https://data.europa.eu/doi/10.2818/533179>
  17. M Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C , Burger R et al.. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019; 321(10):983-997.
  18. Unal D, Senayli Y, Polat R, Spahn DR, Toraman F, Alkis N et al. Peri-operative blood transfusion in elective major surgery: incidence, indications and outcome - an observational multicentre study. *Blood Transfus*. 2020;18(4):261-279.
  19. Kudsioğlu T, Ertugay S, eds. Hasta Kan Yönetiminde Ortak Görüş, 2019: [https://www.gkda.org.tr/dosyalar/Hasta\\_Kan\\_Yonetimi\\_Ortak\\_Gorus\\_Kitabi.pdf](https://www.gkda.org.tr/dosyalar/Hasta_Kan_Yonetimi_Ortak_Gorus_Kitabi.pdf)
  20. <https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/Content/ListIndex/?id=28>

