

DOI: 10.4274/atfm.46855

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):96-104

# Kritik Hastada Transfüzyon İlkeleri ve Transfüzyon Reaksiyonları

## Transfusion Principles in Critically Ill Patients and Transfusion Reactions

© Ekin Yiğit Köroğlu<sup>1</sup>, © Neriman Defne Altıntaş<sup>2</sup><sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Kan ürünlerinin transfüzyonu kritik hastalarda sıklıkla uygulanan işlemlerdir. Başlıca eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonları yapılmaktadır. Hastaların sağkalımına ve iyileşme sürecine olumlu etkileri bulunan bu işlemlerin aynı zamanda yan etkiler oluşturarak, morbiditeyi ve mortaliteyi artırabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, transfüzyon endikasyonlarının doğru belirlenmesi ve hasta özelliklerine göre hedef belirlenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda yapılmış olan birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda, bazı rehberler oluşturulmuştur. Bu çalışmalar ve bu rehberler aracılığıyla gereksiz transfüzyondan kaçınılması ve transfüzyondan azami fayda sağlanması amaçlanmaktadır. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonunda, genel popülasyonda, hedef hemoglobin eşliğini yüksek tutmanın, eşliği düşük tutmaya bir üstünlüğü gösterilmemiştir. Ayrıca, septik hastalar ve kardiyovasküler komorbiditeli hastalarda hedef hemoglobin düzeylerinin bireyselleştirilmesi daha uygun görünmektedir. Trombosit transfüzyonu için hastanın spontan kanama riski veya yapılacak olası işlemler sırasındaki kanama riski göz önünde bulundurularak transfüzyon kararı verilmelidir. Kanama riski düşük olan veya risk olmayan olgularda transfüzyondan kaçınılmalıdır. Taze donmuş plazma transfüzyonu, doğru endikasyonlarda uygulanmalı ve kanama riskine göre yapılmalıdır. Bütün kan ürünleri transfüzyonları sırasında ve sonrasında transfüzyon reaksiyonları gelişebileceği bilinmeli; bunlara karşı uygun önlemler alınmalı ve gerektiğinde uygun tedavi başlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kan Transfüzyonu, Transfüzyon Reaksiyonu, Kritik Hastalık, Eritrosit Transfüzyonu, Platelet Transfüzyonu, Kan Ürünü Transfüzyonu

### Abstract

Blood product transfusions are frequently performed during critical illnesses. Primarily; erythrocyte suspension, platelet suspension and fresh frozen plasma transfusions are performed. It should not be forgotten that these procedures, which have positive effects on the survival and healing process of patients, may also cause side effects and increase morbidity and mortality. Therefore, it is necessary to determine the indications of transfusions correctly and determine the goals according to the patient characteristics. There are many studies done in this regard. In light of these studies, several guidelines have been prepared. Through these studies and these guidelines, avoidance of unnecessary transfusions and optimum benefit in transfusions are aimed. Regarding transfusion of erythrocyte suspensions in the general population, higher target hemoglobin levels have not been shown to be superior to lower target levels. In addition, target hemoglobin levels should be individualized in septic patients and the patients with cardiovascular comorbidities. While giving platelet transfusion, the transfusion decision should be made considering the risk of spontaneous bleeding and the risk of bleeding during possible interventions. The transfusion should be avoided in cases of low bleeding risks or non-risk events. Fresh frozen plasma transfusions should be performed with correct indications and the bleeding risk should be taken into account. During and after transfusion of all blood products transfusion reactions may develop; appropriate precautions should be taken and prompt treatment should be given as needed.

**Key Words:** Blood Transfusion, Transfusion Reaction, Critical Illness, Erythrocyte Transfusion, Platelet Transfusion, Blood Component Transfusion

### Giriş

Anemi, trombositopeni ve koagülasyon profilindeki bozukluklar; yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan

sorunlardır. Yapılan çalışmalarda hastaların yoğun bakım yatışları sırasında, %37-45'inin en az 1 ünite eritrosit replasmanı aldığı gösterilmiştir (1). Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bazı çalışmalarda da hastaların en az %10'una,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ekin Yiğit Köroğlu,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 541 875 01 01 E-posta: eyigitkoroglu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3895-5817

Geliş Tarihi/Received: 12.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 21.08.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

aktif kanamaya yönelik veya kanamanın önlenmesi amacıyla, trombosit ve taze donmuş plazma (TDP) replasmanları yapıldığı saptanmıştır (1).

Kan ürünleri transfüzyonlarının faydaları yanı sıra, belirli yan etkileri de bulunmaktadır. Gereksiz transfüzyonlardan kaçınmak amacıyla, hastaların sağkalımları, yoğun bakım yatış süreleri ve gelişen yan etki profillerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (2). Bu çalışmalar, hangi durumlarda kan ürünlerinin kullanılabilirliği, hangi durumlarda kullanılmasına gerek olmadığı konusunda bizleri aydınlatmaktadır. Günümüzde bu çalışmaların bulguları dikkate alınarak, kan ürünlerinin kullanımının kısıtlanması önerilmekte ve bu şekilde hastaların sağkalımında artış, yan etkilerin görülme sıklığında azalma ve kaynakların ekonomik kullanımı hedeflenmektedir.

Bu derlemenin ilk bölümünde sık kullanılan kan ürünleri ile ilgili güncel öneriler paylaşmakta, ikinci bölümünde ise transfüzyon reaksiyonları tartışılmaktadır.

### Sık Kullanılan Kan Ürünleri

#### Eritrosit Transfüzyonu

Anemi, hemoglobin (Hb) düzeylerinin erkeklerde 13 g/dL'den, kadınlarda ise 12 g/dL'den düşük olduğu durumdur. Eritrositlerin ortalama ömrü 120 gündür. Anemi etiyojisinde; yapım azlığı, yıkım fazlalığı, akut veya kronik kayıplar, yapısal defektler ve toksik etkiler bulunmaktadır (3).

Anemi, yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda çok sık karşımıza çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların yaklaşık %60'ında anemi bulunmakta, %20-30'unda ise Hb düzeyleri 9 g/dL'nin altında görülmektedir (3). Bu durumun sık görülen nedenleri arasında kanama, kronik hastalık anemisi, hemodilüsyon, tetkik amacıyla sık örnek alınması sayılabilir (3,4).

Eritrosit süspansiyonu (ES) verilmesi için eşik değerler, uzun yıllardır tartışma konusu olmaktadır. Buna yönelik olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3,5,6). Bu çalışmalarda, Hb eşik değerinin yüksek ve düşük tutulduğu hasta grupları kıyaslanmış; sağkalım ve istenmeyen yan etkiler incelenmiştir.

Günümüze ışık tutan en önemli çalışmalardan biri, 1999 yılında Hébert ve ark. (5) tarafından yapılmış olan "Transfusion Requirements In Critical Care" (TRICC) çalışmasıdır. Bu çalışmada, yoğun bakım yatışları sırasında Hb düzeyleri 9 g/dL'nin altında olan, akut kanaması olmayan 838 hasta; hedef Hb düzeyi 7-9 g/dL ve 10-12 g/dL olacak şekilde iki gruba ayrılarak izlenmiştir. Hedef Hb düzeyi 7-9 g/dL olan grup, çalışma süresince %54 daha az eritrosit transfüzyonu almış, hatta %33'ünde eritrosit transfüzyonu yapılmamıştır. Buna karşın, diğer gruptaki tüm hastalara en az 1 kere eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır. Yirmi sekiz günlük izlemin ardından mortalite düzeyleri sırasıyla %18,7 ve %23,3 olarak görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı çalışmada, 55 yaşın altında

olan ve APACHE II skoru 20'nin altında olan hastalar ayrı bir sub-grup olarak incelendiğinde mortalite sırasıyla %5,7 ve %13,0 olacak şekilde saptanmış ve transfüzyon yapılan grupta mortalite, anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki hasta grubunda "akut solunum sıkıntısı sendromu" (ARDS) sıklığı da araştırılmış olup %7,7'ye karşılık %11,4 olarak görülmüştür. Sonuç olarak, akut miyokard enfarktüsü ya da unstable anjinası olan hastalar dışında, kısıtlı transfüzyon yaklaşımının daha güvenli olabileceği önerilmiştir.

On iki yıl sonra Danimarka'da yapılmış olan "Transfusion Requirements in Septic Shock" (TRISS) çalışmasında ise septik şokta olan anemik hastalarda düşük ve yüksek Hb eşikleri belirlenerek, 998 hastanın 90 gün sonunda mortalite oranları kıyaslanmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (7). Uzun dönem sağkalımları (1 yıllık) karşılaştırıldığında da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (7). Daha sonra TRISS çalışmasının post-hoc analizinde ciddi komorbiditelere sahip (Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı, malignite vb.) hastalar, akut cerrahi uygulanmış hastalar ve septik şoka girmiş olan hastalar ayrı sub-gruplar olarak mortalite farkı açısından incelenmiştir. Çalışma sonunda 90 günlük mortalite açısından hiçbir sub-grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır (8).

British Journal of Hematology (BJH) tarafından yayınlanmış olan rehberde, spesifik bir komorbidite olması ve akut durumlar dışında, hedef Hb düzeyinin 7 g/dL olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Bu eşğin 9 g/dL olarak belirlenmesinin ek bir faydası olmadığı da ayrıca vurgulanmaktadır (3).

Amerikan Kan Bankaları Cemiyeti'nin oluşturmuş olduğu rehberde de, benzer şekilde hedef Hb düzeyinin 7 g/dL olacak şekilde belirlenmesi önerilmektedir. Ayrıca bu rehberde, transfüzyon yapılacağı zaman standart protokolün 2 ünite yerine 1 ünite ES verilmesi şeklinde olması gerektiği vurgulanmaktadır (9).

### Özel Hasta Gruplarında Eritrosit Transfüzyonu

**Kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda eritrosit transfüzyonu:** TRICC çalışması sırasında kardiyovasküler hastalığı bulunan 357 hasta ayrı bir sub-grup olarak incelenmiştir (10). Bu sub-grupta, düşük ve yüksek Hb eşikleri hedef alınan gruplar kıyaslandığında, her iki grupta da 30 gün sonundaki mortalite %23 olmasına rağmen, ciddi iskemik kalp hastalığı olan 257 hastada mortalite oranı %26'ya karşılık %21 olarak görülmüştür. Ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yine aynı sub-grupta yapılan incelemelerde, takip süresince miyokard enfarktüsü geçiren hastaların oranı düşük Hb eşığı kullanılan grupta %0,7 olarak görülmüşken, yüksek Hb eşığı kullanılan grupta %2,9 olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (10).

Kardiyovasküler hastalığı bulunan, yaşlı ve kalça kırığı operasyonu geçirmiş hastalarda yapılan bir çalışmada ise

Hb hedef değerleri 8 g/dL ve 10 g/dL olacak şekilde hastalar izlenmiş ve izlem sonunda mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (11). Elektif kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda, Hajjar ve ark. (12) tarafından 2010 yılında yapılan "Transfusion requirements after cardiac surgery" çalışmasında da 30 günlük mortalite ve morbidite açısından, iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. 2001 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada ise ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve non-STEMI geçirmiş olan hastalar kıyaslanmış, STEMI grubunda aneminin artmış mortaliteyle ilişkili olduğu ve eritrosit transfüzyonunun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak, non-STEMI grubunda aneminin mortaliteyi arttırması ile birlikte eritrosit transfüzyonunun da bu riski arttırdığı gösterilmiştir (3). Yakın zamanlı çok merkezli bir başka çalışmada ise, kardiyak cerrahi uygulanmış olan 5243 hasta, düşük Hb hedef değeri (7,5 g/dL) ve yüksek Hb hedef değeri (9,5 g/dL) belirlenecek şekilde gruplara ayrılarak kıyaslanmıştır. Ancak gruplar arasında ölüm, miyokard iskemisi, inme veya yeni böbrek yetmezliği gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (13).

BJH rehberinde; stabil anjinası olan hastalarda hedef Hb değeri 7 g/dL olarak önerilirken akut koroner sendromu olan hastalarda hedef düzeyin 8-9 g/dL olarak belirlenmesi önerilmektedir (3).

**Septik hastalarda eritrosit transfüzyonu:** Sepsis, sık karşılaşılan ve ölümcül seyrebilen bir enfeksiyon komplikasyonudur (14). Doku perfüzyonunun bozulması ile birlikte organ disfonksiyonlarının gelişebildiği, erken tanı ve hızlı tedavi gerektiren bir durumdur.

Sepsisin, doku oksijenlenmesinin bozulduğu klinik bir durum olmasından dolayı; sepsisli hastalarda aneminin önemi daha da artmaktadır. Sepsiste tedavi hedefinin, doku oksijenlenmesinin sağlanması olması nedeniyle; sepsiste eritrosit transfüzyonunun yeri ve endikasyonlarına yönelik birçok çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda, sepsisin erken ve geç döneminde ayrı transfüzyon stratejileri uygulanması gerektiği açığa çıkmıştır (3).

2001 yılında Rivers ve ark. (15) yapmış olduğu bir çalışmada, hedef santral venöz basıncı  $\geq 8$  cm H<sub>2</sub>O ve ortalama arteriyel basıncı  $\geq 65$  mmHg olacak şekilde sıvı ve vazopresör desteği alan hastalar, sepsis tedavisinin ilk 6 saati boyunca santral venöz oksijen düzeyleri (ScvO<sub>2</sub>) ile izlenmişlerdir. Bir gruba ScvO<sub>2</sub>  $< 70$  olduğunda, hedef hematokrit %30 olacak şekilde eritrosit transfüzyonları yapılırken, diğer gruba yapılmamıştır. Her iki grup arasında kan ürünü kullanım oranı %64,1'e karşılık %18,5 olarak görülmüştür. Mortalite kıyaslandığında ise sırasıyla %30,5 vs %46,5 olarak hesaplanmıştır. Ancak, tüm hastaların klinik durumunun aynı olmaması, çalışma hastalarına erken sıvı desteği de uygulanması, bazı hastalara gerekli durumda dobutamin desteği verilmiş olması nedeniyle; bu farkın sadece eritrosit transfüzyonuna bağlanması mümkün olmamaktadır.

Sepsisin erken evresinden sonra ise transfüzyon hedefi tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda; sepsisin erken evresini geçirmiş olan ve organ yetmezliği gelişmiş olan bir hastada, Hb düzeyinin 7-9 g/dL üzerinde tutulmasının klinik olarak bir yararı gösterilememiştir. TRICC çalışmasında, ciddi enfeksiyonu bulunan hastalardan oluşan bir sub-grup incelendiğinde; 30 gün sonundaki mortalite oranları kıyaslandığında, düşük Hb hedefi ile izlenen grupta %22,6 olurken, yüksek Hb hedefi ile izlenen grupta mortalite oranı %29,7 olarak hesaplanmıştır (5). TRISS çalışmasında da septik şoktaki anemik hastalarda kısıtlı transfüzyon yaklaşımının sağkalımı olumsuz etkilemezken, transfüzyon sayısını azalttığı gösterilmiştir (7).

"Sepsiste Sağkalım" kılavuzunda akut kanama, miyokard iskemisi ve ciddi hipoksemi olmadığı takdirde, eritrosit transfüzyonu eşiği olarak Hb 7 g/dL kabul edilmesi önerilmektedir (14).

BJH'nin yayınlamış olduğu rehberde ise sepsisin erken resüsitasyon evresinde, yetersiz doku oksijenlenmesi düşünülüyorsa hedef Hb değerinin 9-10 g/dL olacak şekilde transfüzyon yapılması önerilmektedir. Ancak, diğer tedavilere rağmen dirençli laktat yüksekliğinin devam ettiği sepsisin ilerleyen evrelerinde, hedef Hb düzeyinin 7-9 g/dL olarak tutulabileceği belirtilmektedir (3).

Kritik hastalarda eritrosit transfüzyonu açısından, BJH rehberinde yer alan Şekil 1'deki algoritma kullanılabilir (3).

### **Trombosit Transfüzyonu**

Tam kan sayımında trombosit sayımının 150,000/mm<sup>3</sup> altında olması, trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Kritik hastalarda; birincil hastalığa bağlı olarak, eşlik eden diğer hastalıkların komplikasyonu olarak veya uygulanan tedavilerin yan etkileri olarak görülebilmektedir. Trombositopeni, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan hematolojik bir durumdur (16). Bu durumun etiyojisi genelde birden fazla nedene bağlı olmakla birlikte altta yatan tek bir nedenin düzeltilmesi, trombosit sayısının yükselmesi için yetersiz kalabilmektedir. Trombositopeniye neden olan durumun anlaşılabilmesi için Thachil ve Warkentin (16) tarafından önerilmiş olan, Şekil 2'deki algoritma kullanılabilir.

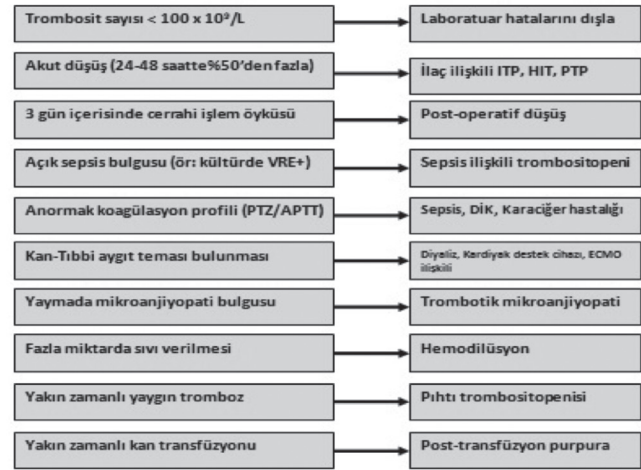
Trombositopeniye yaklaşımda ilk olarak yapılması gereken, altta yatan nedenin belirlenmesi ve onun ortadan kaldırılmaya çalışılması olmalıdır. Dikkat edilmesi gereken önemli bir diğer nokta ise; trombosit düşüşünü takiben hastada mikrovasküler yetmezlik ve mikroanjyopatik hemolitik anemi düşündürülen bulgular (ekstremiteler uç bölgelerinde iske mi, renal yetmezlik, serebrovasküler bulgular vb.) olması durumunda trombosit replasmanı yapmaktan kaçınılması ve anti-trombotik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerektiğidir (16). Bu hastalarda trombotik trombositopenik purpura (TTP), acilen dışlanması gereken bir tanıdır.

Yoğun bakımda takip edilen trombositopenik hastaların %15-30'una trombosit transfüzyonu yapılmaktadır (1). Stanworth ve ark. (17) 2013 yılında yapmış olduğu bir çalışmada trombosit transfüzyonlarının, kanama tedavisinden daha çok kanamayı önleme amacıyla verildiği gösterilmiştir.

Eldeki verilere göre oluşmuş olan genel kanı, trombosit sayısı 50,000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde iken kanama riskinin minimal olduğu ve 10,000/mm<sup>3</sup>'ün altında şiddetli kanama riski olduğu yönündedir (16). Trombositopeniye neden olan durum, hastaların klinik özellikleri ve kanamaya neden olabilecek diğer nedenlerin varlığına göre transfüzyon için önerilen eşik değerler değişmektedir.

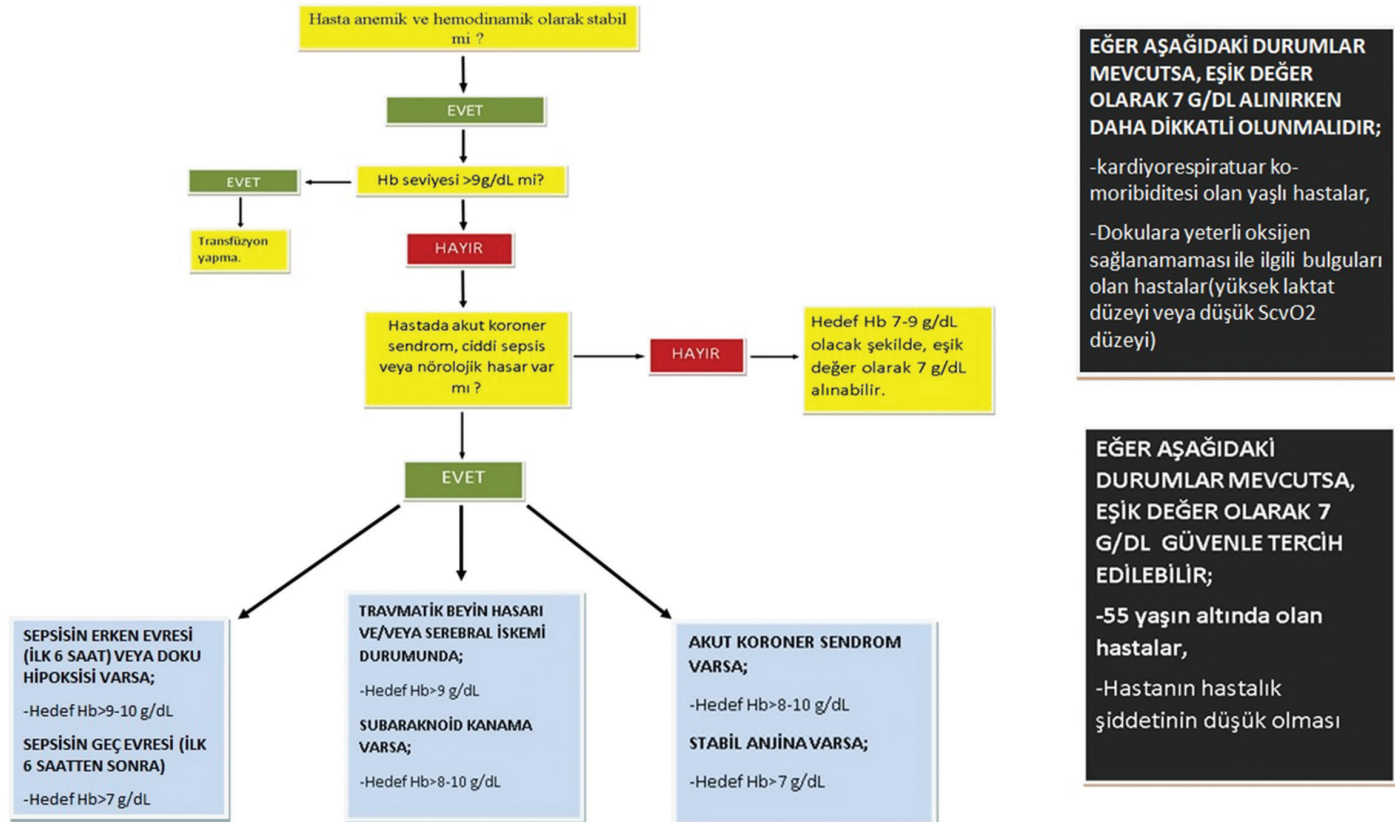
Kanamaya için risk faktörü olmayan hastalarda 10,000/mm<sup>3</sup> eşik değer olarak alınabilirken; dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu olan, ileri hepatik veya renal yetmezliği olan hastalarda eşik değer 20,000/mm<sup>3</sup> olarak belirlenebilmektedir (16). Trombositopeninin sık görüldüğü, hematolojik malignitesi olan hastalarda ise enfeksiyon durumuna göre bir eşik değer belirlenmesi önerilmektedir (1). Aktif enfeksiyonu olmayan ve ek hemostaz sorunu olmayan hastalarda 10,000/mm<sup>3</sup> eşik değer olarak kullanılırken, aktif enfeksiyonu olan ya da hemostazı bozan ek bir sorunu olan hastalarda 20,000/mm<sup>3</sup> eşik değer olarak kabul edilmektedir (1).

Masif kanaması olan veya girişimsel işlem yapılacak olan hastalarda 50,000/mm<sup>3</sup> trombosit değeri hedef olarak alınmaktadır. Ancak, 2011 yılında yapılmış olan retrospektif bir çalışmada; akut lösemisi olan ve santral venöz kateter



Şekil 2: Trombositopeni etiyojisine yaklaşımda önerilen algoritma. (Şekil, 16 numaralı kaynaktan izin ile uyarlanmıştır)

ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura, HIT: Heparin ilişkili trombositopeni, PTP: Post-transfüzyon purpura, DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyon



Şekil 1: Anemiye yaklaşımda önerilen algoritma. (Şekil, 3 numaralı kaynaktan izin ile uyarlanmıştır)

Hb: Hemoglobin, ScvO<sub>2</sub>: Santral venöz oksijen satürasyonu

takılan hastalardan, sadece trombosit sayısı  $20,000/mm^3$  altında olanlarda ciddi kanama riski ve profilaktik trombosit transfüzyonu ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir (18).

Yoğun bakım takibi sırasında kafa içi kanama şüphesi olan hastalarda hedef trombosit düzeyi  $100,000/mm^3$  olarak belirlenmiştir (16). Yine nöroşirurjik girişim veya oftalmolojik işlem planlanan hastalarda da eşik değer  $100,000/mm^3$  olarak kabul edilmiştir (16).

Trombosit sayısı  $150,000/mm^3$  altında olmasına rağmen yukarıdaki kriterler dışında kalan hastalarda Şekil 3'deki algoritmadan faydalanılabilir (16). Trombosit sayısı  $150,000/mm^3$  altında olan olgularda, hastada organ disfonksiyonu olup olmadığı ve hastanın kanama durumu değerlendirilmelidir. Her iki durumun da olmadığı olgularda izlem yeterli olacaktır. Eğer hastada kanama bulgusu varsa; öncelikle kanamanın nedeninin trombositopeni olduğu doğrulanmalı ve trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Kanama nedeni olarak trombositopeni değil, trombosit disfonksiyonu düşünülüyorsa yine transfüzyon ihtiyacı doğabilmektedir. Aksi durumlarda izlem önerilmektedir. Hastanın organ yetmezliği bulguları göstermesi ise alternatif etiyolojiler açısından yol göstericidir. Organ disfonksiyonu olan ve trombosit sayısında hızlı bir düşüş gözlenen hastalarda; yaygın trombozlar, tüketime ikincil olarak gelişen trombositopeni ve trombozlara ikincil gelişen organ disfonksiyonları ile seyreden TTP, DİK, heparin ilişkili trombositopeni vb. klinik tabloları akla getirmelidir. Bu klinik tablolarda trombositopeni olmasına rağmen, tanıya göre trombosit transfüzyonundan kaçınılması, anti-trombotik tedavi başlanması ve tanıya özel tedavi gerekebileceği bilinmelidir (16).

### Taze Donmuş Plazma (TDP) Replasmanı

TDP, tüm pıhtılaşma faktörlerinin bileşimini içeren bir kan ürünüdür. Kan alındıktan kısa süre sonra dondurulması ve  $-20$  derecede saklanmasıyla ötürü albümin ve globulinin yanı

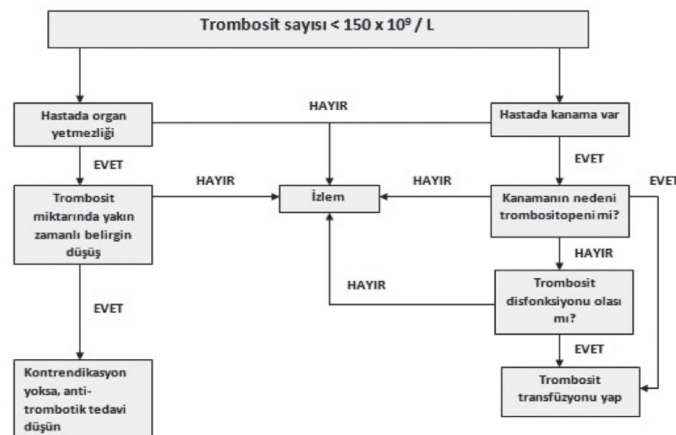
sıra başta faktör 5 ve faktör 8 olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Yoğun bakım hastalarında, uzamış veya anormal koagülasyon testleri bulunması durumunda, kanamayı önlemek veya kanama tedavisi amacıyla sıklıkla TDP transfüzyonu yapılmaktadır. Birleşik Krallık'ta yapılmış olan bir çalışmaya göre, kritik hastaların %11,2'sinde TDP kullanılırken; uzamış koagülasyon testi olan kritik hastaların ise %24,8'inde TDP transfüzyonu yapıldığı gözlenmiştir (19). Bu hastaların %46'sına kanama nedeniyle, %17'sine girişimsel işlemler öncesinde, %37'sine ise kanama veya işlem planı olmamasına rağmen TDP verilmiştir.

ABD'de TDP kullanımının en sık nedeni, girişimsel işlemler öncesi Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) düzeyinin düzeltilmesi amacıyla verilmesi olarak görülmektedir (2). Ancak, koagülasyon testlerindeki hafif yükselmelerde TDP verilmesinin etkili olmadığı, Holland ve Brooks (20) 2006 yılında yapmış olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. Daha da ötesinde, TDP transfüzyonunun akut akciğer hasarı, hastane enfeksiyonları ve transfüzyon ilişkili dolaşimsal yük/sıvı yüklenmesi (TACO) görülme sıklığında artış yaptığı birçok retrospektif çalışmada gösterilmiştir. Watson ve ark. (21) 2009 yılında yapmış olduğu bir çalışmada da hemorajik şoktaki hastalarda, ARDS ve çoklu organ yetmezliği gelişimi ile TDP transfüzyonu arasında bağımsız bir ilişki olduğu görülmüştür. TDP transfüzyonunun bu şekilde istenmeyen etkilere neden olabilmesi ve de yaygın olarak kullanıldığı her durumda istenen etkiyi göstermemesi nedeniyle doğru endikasyonların belirlenmesi önemli hale gelmektedir.

Pıhtılaşma faktörlerindeki eksilmenin, kanama riski doğurabilmesi için hemostatik eşik düzeyinin %30'una kadar gerilemesi gerekmektedir. Bu da INR değeri olarak 1,7'ye denk gelmektedir (1). Ayrıca, anormal koagülasyon testleri ile kanama riski arasında zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Yirmi beş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, anormal ve normal koagülasyon testi olan hastalarda kanama riski ile doğrudan bir ilişki gösterilememiştir (22). Hafif koagülasyon bozukluğu olan ve perkutan dilatasyonel trakeotomi açılacak olan 72 hastada yapılan bir çalışmada ise, hastalar transfüzyon alan ve almayan olmak üzere 2 gruba ayrılarak izlenmiştir. İşlemler sonrasında her iki grup arasında, ortalama kanama miktarı ve ciddi kanama oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (23). Tromboelastografi, geleneksel koagülasyon testlerine kıyasla, *in vivo* pıhtılaşma aktivitesini daha sağlıklı olarak gösteren bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (2). 2016 yılında Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada, kardiyovasküler cerrahide koagülasyon değerlendirilmesinin tromboelastografi ile yapılmasının, daha az kan transfüzyonu yapılmasını sağladığı gösterilmiştir (24).

TDP replasmanı, pıhtılaşma faktörlerini yükseltmektedir ancak aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve INR düzeyleri üzerindeki etkisi 2 faktöre bağlıdır: Koagülopatinin derecesi



Şekil 3: Trombositopeniye yaklaşımda önerilen algoritma. (Şekil, 16 numaralı kaynaktan izin ile uyarlanmıştır)

ve transfüze edilen TDP miktarı (25). INR düzeyindeki hafif yükselmelerde verilecek olan TDP, INR düzeyini çok az düşürmektedir. Birleşik Krallık'ta yapılmış olan bir çalışmada TDP etkinliği INR düzeylerine göre değerlendirilmiştir. INR düzeyi 1,0-1,5; 1,6-2,5; 2,6-3,5 ve 3,6 üzeri olmak üzere hastalar gruplandırılmış; transfüzyon sonrası INR düzeylerindeki ortalama düşüş sırasıyla 0,1; 0,4; 1,0 ve 2,5 olarak hesaplanmıştır (24). 2014 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, acil servislere INR düzeyi yüksekliği nedeniyle TDP verilen hastalarda; daha yüksek INR değerlerinde, replasman sonrası daha etkin INR düşüşü gözlenmiştir (26).

TDP kullanımı için yaygın olarak kabul edilmiş endikasyonlar şunlardır (2):

1. Kanama veya DİK durumundaki hastalardaki çoklu pıhtılaşma faktörü eksiklikleri.
2. Kalıtsal olarak tek bir pıhtılaşma faktörü eksikliği durumunda faktör konsantrisi kullanılamıyorsa/temin edilemiyorsa.
3. TTP tanısı olan ve plazmaferez planlanan hastalarda, plazmaferez bileşeni olarak.
4. Varfarin kullanan hastalarda, ciddi kanama gelişmesi durumunda.
5. Majör travması olan veya masif kanaması olan hastalarda dilüsyonel koagülopatiyi önlemek amacıyla (1.1.1 oranında ES, TDP ve TS önerilmektedir).
6. Koagülasyon testleri bozulmuş hastalarda girişimsel işlemler öncesi.
7. C1-esteraz inhibitörü eksikliği gibi spesifik protein eksikliklerinde yerine koyma amacıyla (herediter anjionörotik ödem).

Yukarıda belirtilmiş olan endikasyonlarda TDP kullanımı öncesi bazı durumlar göz önüne alınarak transfüzyon kararı verilmelidir. Tek faktör eksikliği olan hastalarda, eğer uygun faktör konsantrisi bulunuyorsa, tercih edilecek ürün o olmalıdır (2). K vitamini eksikliği ya da varfarin kullanımına bağlı koagülasyon testi bozuk olan hastalarda kanama olmaması durumunda veya acil yüksek riskli işlem yapılması gerektiğinde; K vitamini kullanımı öncelikli olarak seçilmesi gereken tedavi olmalıdır (2). Varfarin etkisinin geri döndürülmesi amacıyla TDP kullanımı, sadece hayatı tehdit eden kanama olması durumunda, tercih edilmelidir (2). Ayrıca, elde protrombin kompleks konsantrisi bulunuyorsa; ilk tercih olarak o tercih edilmelidir. Ciddi kanaması olan veya cerrahi işlem uygulanan hastalarda, verilecek TDP miktarı; sıkı koagülasyon testi takiplerine göre karar verilmelidir. K vitamini eksikliği olanlarda, TDP yanı sıra K vitamini desteği verilmesi de unutulmamalıdır (2).

**Kriyopresipitat:** TDP'nin 1-6 derecede eritilmesi ve sonrasında santrifüj edilerek çökeltinin üstündeki kısmın uzaklaştırılarak,

kalan çökeltinin plazmayla karıştırılması ve -18°C ya da daha düşük ısılarda tekrar dondurulması ile elde edilir (27). Patojen inaktivasyonu olmaması nedeniyle diğer yan etkiler yanı sıra enfeksiyon riski de yüksektir. İçeriğinde fibrinojen, fibronektin, faktör 8, faktör 13 ve vWF bulunan bir kan ürünüdür.

### Endikasyonları

1. Von Willebrand'lı hastalarda akut kanama durumunda; desmopressin veya vWF içeren faktör 8 konsantrisi bulunamadığında,
2. Hemofili A hastalarında faktör 8 konsantrisi bulunamadığında,
3. Akkiz hipofibrinojenemi durumlarında/fibrinojen düzeyinin 100 mg/dL'nin altına indiği durumlarda kanama ya kanama riski varlığında,
4. Fibrinin yapıştırıcı etkisinden dolayı, cerrahi adezyonlarda (28).

### Transfüzyon Reaksiyonları

Yazının daha önceki kısımlarında belirtilen kriterlerin oluşturulmasının en önemli nedenlerinden biri, transfüzyon reaksiyonlarından kaçınmaktır. Ortalama olarak her 100 transfüzyonda bir yan etki gelişebilirken; 200,000-420,000 transfüzyonda bir oranında ölüm ile sonuçlanabilen ciddi bir olay meydana gelebilmektedir (29).

Tüm transfüzyon reaksiyonlarına yönelik genel yaklaşım transfüzyonun durdurulması ve kardiyak, renal ve solunumsal fonksiyonların korunması amacıyla destek tedavisi ve semptomatik tedavi verilmesidir. Kan ürünü üzerindeki etiketle, hasta bilgileri mutlaka karşılaştırılmalı ve ilgili kan bankasına mutlaka haber verilmelidir (29).

Transfüzyon reaksiyonları Tablo 1'de gösterildiği şekilde sınıflandırılabilir.

**Febril non-hemolitik reaksiyon:** Febril non-hemolitik reaksiyon (FNHR) transfüzyon işlemlerinin yaklaşık %1'inde görülebilmektedir (29). Bu durumun gelişmesinin nedeni; pro-enflamatuvar sitokinler ve alıcının donör antijenlerine karşı vermiş olduğu tepkidir. Klinik olarak, vücut sıcaklığında en az 1 derecelik artışın yanında üşüme, titreme, baş ağrısı, bulantı-kusma ile görülür. Bu semptom ve bulgular transfüzyonu takip eden 1 saat içerisinde gelişirler (29).

Transfüzyon sırasında ateş gelişen bir hastada hemen transfüzyon durdurulmalıdır. FNHR bir dışlama tanısı olmasından dolayı, ilk olarak enfeksiyon ve hemoliz araştırılmalıdır. Özellikle trombosit transfüzyonları sonrası gelişen ateşte, septik transfüzyon reaksiyonu açısından hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Ateş, genellikle ilk 15-30 dakika içerisinde görülmektedir. FNHR geliştiğinden emin olduktan sonra, anti-piretik tedavi uygulanabilir (29).

**Tablo 1: Transfüzyon reaksiyonları**

	İmmün	Febril non-hemolitik reaksiyon Akut hemolitik reaksiyon Hafif alerjik reaksiyon Anafilaktik reaksiyon Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı	
Akut	Non-immün	Bakteriyel kontaminasyon Transfüzyon ilişkili dolaşimsal sıvı/yük yüklenmesi Hipotansiyon Non-immün hemoliz Hipotermi Elektrolit imbalansı (hipokalsemi, hiperkalemi, hipokalemi)	
	Gecikmiş	İmmün	Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonu Transfüzyon ilişkili graft versus host disease Post-transfüzyon purpura Alloimmünizasyon İmmünmodülasyon
		Non-immün	Demir yüklenmesi Transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonlar - HIV, HBV, HCV, HTLV, sifiliz vb.

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HTLV: İnsan T hücreli Lenfotropik virüsü

Filtrelenmiş kan ürünleri ile yapılan transfüzyonlarda febril reaksiyon daha az gözlenmektedir. Transfüzyon öncesi anti-piretikler ile premedikasyon, reaksiyon gelişmesini anlamlı olarak azaltmamaktadır. Ancak, altta yatan hastalığına bağlı olarak febril olan hastalarda, transfüzyon öncesinde de anti-piretik verilebilmektedir (29).

**Akut hemolitik reaksiyon:** Transfüzyon sonrası akut hemoliz antikor ilişkili (immün) veya antikor ilişkili olmayan (non-immün) olarak iki türlü gelişebilmektedir. En sık eritrosit replasmanları sonrasında görülmektedir. Bu durumun gelişmesindeki en sık etken, ABO uyumsuzluğu veya diğer eritrosit antikorlarına karşı gelişen uyumsuzluktur. Eritrosit replasmanları sonrası görülme sıklığı 1:40,000 olarak bilinmektedir. Hastalarda gelişen bu antijen-antikor uyumsuzluğu, intravasküler veya ekstravasküler hemolize neden olarak ani başlangıçlı ateş (en sık semptom %80), hipotansiyon ve nefes darlığı ile kendisini göstermektedir. İdrar renginde koyulaşma (hemoglobinüri) önemli bir bulgudur. DİK'yi tetiklemesi ile yaygın sızıntı şeklinde kanamalar da görülebilir (29).

Hemolitik reaksiyon gelişen hastaların yakın izlemi gerekir. Transfüzyon durdurulduktan sonra izlemde kardiyovasküler, renal ve solunum destek tedavisi verilmesi gerekebilir. Böbrek fonksiyonlarını korumak için hidrasyon önemlidir. DİK bulguları

açısından hasta izlenmelidir. DİK'ye bağlı kanama olması halinde TDP veya kriyopresipitat verilmesi gerekebilir. ABO uyumsuz kan nakli sonrasında özel bir tedavi olmamakla birlikte, bazı olgu raporlarında eritrosit replasmanı veya plazmaferezin, intravenöz immünglobülin (IVIG) veya kompleman inhibitörü ilaçların kullanılabileceği belirtilmiştir (30-32).

Hemolitik reaksiyonların önlenmesinde en önemli müdahale, transfüzyon öncesi gerekli önlemlerin uygulanması, kan ürünlerinin uygun koşullarda saklanması, kan alınırken ve verilirken kimlik doğrulaması ve ürün etiket kontrolünün mutlaka yapılmasıdır (29).

**Alerjik ve anafilaktik reaksiyon:** Alerjik reaksiyonlar sıklıkla transfüzyonun ilk 4 saati içerisinde gelişmektedir. Trombosit transfüzyonları sonrası daha sık görülmektedir. Yüz transfüzyonda bir ürtikeryal reaksiyon görülürken, 40,000 transfüzyonda bir anafilaktik reaksiyon görülmektedir (1). Bu reaksiyonların geliştiği hastalarda ilk bulgular genellikle kızarıklık, kaşıntı ve ürtikeryal döküntü olmaktadır. Anafilaksi geliştiğinde ise ciddi bronkospazm, solunum yetmezliği ve hipotansiyon gibi daha ciddi semptomlar meydana gelmektedir (29).

Hafif alerjik reaksiyon gelişmesi durumunda anti-histaminik tedavi (örneğin; difenhidramin) verilerek, transfüzyona daha düşük bir hızda devam edilebilir. Ancak bulguların tekrarlaması veya daha şiddetli olması durumunda transfüzyon tamamen durdurulmalıdır (29).

Anafilaksi durumunda ise transfüzyon durdurularak, hızlı bir şekilde intramusküler adrenalin uygulanmalıdır. Adrenalin dozu tekrarlanabilir. Ağır olgularda bronkodilatör tedavi, intravenöz glukokortikoid ve intravenöz anti-histaminik tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir (29).

Alerjik veya anafilaktik reaksiyon sonrası hastalar detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Hafif alerjik reaksiyon hastalarında, daha sonraki transfüzyonlarda pre-medikasyon uygulanmasının etkisi gösterilememişken; daha ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda anti-histaminikler ile pre-medikasyon önerilmektedir. Yıkanmış kan ürünü kullanımının da alerjik reaksiyon görülme sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (29).

**Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı:** Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon sonrası 6 saat içerisinde gelişen akut non-kardiyojenik pulmoner ödem olarak tanımlanmaktadır. Hastalarda nefes darlığı, hipoksemi, ateş ile beraber, akciğer grafisinde yeni gelişimli veya ilerlemiş pulmoner ödem görülmektedir. Bu durumun nedeni olarak, anti-human lökosit antijen (HLA) ve anti-human nötrofil antijeni (HNA) antikorlarına karşı akciğerlerde meydana gelen reaksiyonun olduğu düşünülmektedir (29). TRALI riskinin azaltılması için mümkün olduğunca erkek donör kullanılması ve kadın donörlerin hamilelik sonrası HLA/HNA antikorları gelişim riski açısından, verdikleri kan ürünlerinin taranması önerilmektedir (29).

TRALI gelişmesi durumunda, oksijen desteğine ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulabileceği bilinmelidir (29).

**Transfüzyon ilişkili dolaşım sal yük/sıvı yüklenmesi:** TACO, genelde gözden kaçırılan, transfüzyon yapılmış hastaların %1-8'inde görülen bir reaksiyondur (29). TACO tanısı, transfüzyon sonrası 6 saat içerisinde yeni başlangıçlı olarak, belirtilen kriterlerden 3 tanesinin olmasıyla koyulmaktadır: Solunum sıkıntısı, beyin natriüretik peptid düzeyinde artış, sol kalp yetmezliği, pozitif sıvı dengesi veya pulmoner ödem. Bu durumun en sık nedeni olarak fazla miktarda kan ürünü transfüze edilmesi olarak görülmekle beraber; hastada kalp veya böbrek yetmezliği olması, daha önceden hastada sıvı yüklenmesi bulunması ve kan ürününün hızlı bir şekilde verilmesi de riski arttıran diğer faktörler olarak göze çarpmaktadır. TACO gelişiminin önlenmesi açısından, ES replasmanlarının 4 saatlik bir süre içerisinde verilmesi önerilmektedir (29).

TACO gelişen bir hastada, transfüzyon durdurulmalı, hasta oturur pozisyona alınmalı, oksijen desteği başlanmalı ve kontraendikasyon yoksa diüretik tedavi başlanmalıdır. Daha önce TACO öyküsü olan veya TACO riski yüksek olan hastalarda, transfüzyon öncesi veya transfüzyon sırasında diüretik verilmesi faydalı olabilmektedir (29).

**Septik transfüzyon reaksiyonları ve bakteriyel kontaminasyon:** Bakteriyel kontaminasyon, eritrosit replasmanlarında 50,000 Ü'de 1 defa görülürken; trombosit replasmanlarında 1000 Ü'de 1 defa görülmektedir. Sepsis ise 250,000 Ü kan ürünü transfüzyonunda 1 görülmektedir (1). Septik reaksiyon genelde transfüzyon sonrası ilk 4 saat içerisinde gözükmektedir. Ateş ve hipotansiyon en sık görülen bulgularıdır. En kesin tanısı, kan ürünü ve hastadan alınan kültürlerde aynı etkenin izole edilmesidir. Ancak klinik şüphe durumunda, hasta kültüründe üreme olmasa bile; kan ürünüde etkenin saptanması sepsis düşünmek için yeterlidir (29).

Septik reaksiyon sonrası transfüzyon durdurulmalı ve hasta ile kan ürünü kültürleri alınmalıdır. Gönderilen örneklerin yaymalarında mikroorganizma görülmesi anlamlıdır. Kültürler alındıktan sonra hızlı bir şekilde, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Eritrosit replasmanı sonrası reaksiyon geliştirse, hastadan ve kan ürünüden kültürler alındıktan sonra mutlaka anti-*psödomonal* etkinliği olan bir antibiyotik intravenöz yolla tercih edilmelidir (29).

Bakteriyel bulaşın önlenmesi için donörler iyi bir şekilde taramalı, kan alımı öncesi deri dezenfeksiyonu sağlanmalı ve alınan ilk 10-50 cc kan atılmalıdır. Ultraviyole ışınlardan faydalanılarak kullanılan patojen redüksiyon sistemleri üzerinde yapılan çalışmalarda, bu işlemin septik transfüzyon reaksiyonlarını ciddi anlamda azalttığı gözlenmiştir (29).

**Post-transfüzyon purpura:** Post-transfüzyon purpura, eritrosit veya trombosit transfüzyonundan 5-12 gün sonra

gelişen trombositopeni ile karakterize, nadir bir durumdur. Lokalize purpura, yaygın purpura, mukokutanöz kanama hatta intrakraniyal kanama ve ölümlerle kendini gösterebilmektedir. Transfüzyon sonrası insan trombosit antijenine (HPA) karşı gelişmiş olan bir immün yanıt olduğu düşünülmektedir. Post-transfüzyon purpura, genelde hamilelik sonrası alloimmünize olmuş olan HPA-1a-negatif bireyleri etkilemektedir (29).

Tedavi seçenekleri olarak destek tedavinin yanı sıra IVIG, steroid ve plazmaferez de kullanılmaktadır. Yıkanmış kan ürünü vermenin bu reaksiyonu azalttığı görülmüştür. Hasta ve sağlık ekibi bu reaksiyon hakkında bilgilendirilmeli ve ileriki transfüzyonlarda yıkanmış ürünler tercih edilmelidir (29).

**Transfüzyon ilişkili Graft versus Host Hastalığı:** Transfüzyon ilişkili transfüzyon ilişkili Graft versus Host Hastalığı (GVHD), nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir reaksiyondur. Edinsel veya doğumsal olarak bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalar risk grubunu oluşturmaktadır. Semptom ve bulgular, transfüzyondan 5-10 gün sonra kendini göstermeye başlar. Bunlar; eritematöz döküntüler, ateş, karın ağrısı, ishal, pansitopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir. Deri biyopsisi alınması tanıda yardımcı olabilmektedir (29,33).

Transfüzyon ilişkili GVHD gelişmiş olan bir hastaya sadece destek tedavisi verilebilmektedir. Mortalite %80'lerde seyretmektedir. GVHD önlenmesi için kan ürününün ışınlanması en etkili yöntem olarak görülmektedir (29,33).

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Y.K., N.D.A., Literatür Arama: E.Y.K., Yazan: E.Y.K., N.D.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

- McIntyre L, Timmouth AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:326-333.
- Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:309-316.
- Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol* 2013;160:445-464.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and Blood Transfusion in Critically ill Patients. *JAMA* 2002;288:1499-1507.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-1391.



7. Rygard SL, Holst LB, Wetterslev J, et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2016;42:1685-1694.
8. Rygard SL, Holst LB, Wetterslev J, et al. Higher vs. lower haemoglobin threshold for transfusion in septic shock: subgroup analyses of the TRISS trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:166-175.
9. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016;316:2025-2035.
10. Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227-234.
11. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011;365:2453-2462.
12. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-1567.
13. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017;377:2133-2144.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
16. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol* 2017;177:27-38.
17. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2013;368:1771-1780.
18. Zeidler K, Arn K, Senn O, et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2011;51:2269-2276.
19. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, et al. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38:1939-1946.
20. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006;126:133-139.
21. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009;67:221-227.
22. Segal JB, Dzik WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413-1425.
23. Veelo DP, Vlaar AP, Dongelmans DA, et al. Correction of subclinical coagulation disorders before percutaneous dilatational tracheotomy. *Blood Transfus* 2012;10:213-220.
24. Yildirim F, Tuncer B, Ozbakkaloglu A, et al. Thromboelastogram reduces blood use by inspecting coagulation in heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24:441-444.
25. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011;15:108.
26. Sezik S, Aksay E, Kılıç TY. The effect of fresh frozen plasma transfusion on international normalized ratio in emergency department patients. *J Emerg Med* 2014;47:596-600.
27. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth* 2014;113:922-934.
28. Pantanowitz L, Kruskall MS, Uhl L. Cryoprecipitate. Patterns of use. *Am J Clin Pathol* 2003;119:874-881.
29. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016;388:2825-2836.
30. Weinstock C, Möhle R, Dorn C, et al. Successful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion. *Transfusion* 2015;55:605-610.
31. Fredlund H, Berséus O, Björnell-Ostling E, et al. A retrospective study of acute plasma exchange in severe intravascular hemolysis. *Eur J Haematol* 1989;43:259-261.
32. Kohan AI, Niborski RC, Rey JA, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in non-ABO transfusion incompatibility. *Vox Sang* 1994;67:195-198.
33. Agbaht K, Altintas ND, Topeli A, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. *Transfusion* 2007;47:1405-1411.